المملكة العربية السعودية
جامعة الملك سعود
كلية العلوم – الرياض
قسم علم الحيوان

تأثير ستربتوزوتوسين و اللوكسان كمحدثات للسكري طراز – ١ التجريبي في الجرذان البيضاء .

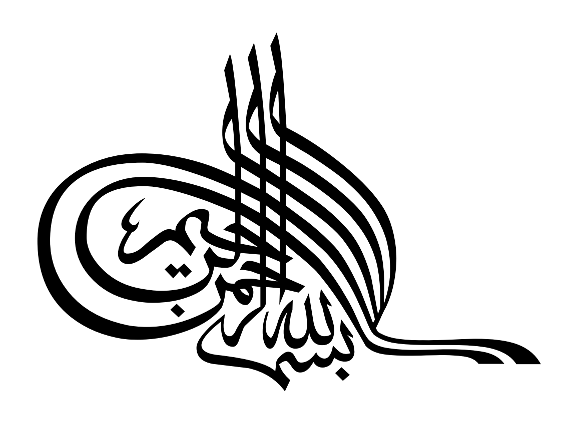
Effect of Streptozotocin and Alloxan as Inducers Agents for Experimental Type – 1 Diabetes in Albino Rats.

قدمت هذه الرسالة استكمالاً تطلبات درجة ا اجست العلوم
ص (علم وظائف الأعضاء وبيولوجية التكوين)
كلية العلوم – قسم علم ا يوان

إعداد الطالب :
احمد بن محمد العيسي

إشراف :
أ.د.احمد بن راشد الحميدي

١٤٢٥هـ / ٢٠٠٤م







تأثير ستربتوزوسين واللوكسان كمحدثات للسكري طراز - ١ التجريبي في الجرذان البيضاء

The Effect of Streptozotocin and Alloxan as Inducers for Experimental type-1 Diabetes

أعدها الطالب

أحمد بن محمد بن أحمد العيسى

(الرقم الجامعي ٤٢٠٠٢٠٢٦٤)

نوقشـــــت هذه الرســـــالة

في يوم الثلاثاء ١٤٢٥/٤/٢٠هـ الموافق ٢٠٠٤/٦/٨م وتم إجازتها .

<u>أعضاء لجنة الحكم</u>

المقرر	عضو	عضو
أ. د. أحمد بن راشد الحميدي	أ. د. عبد المجيد بن تونياز صالح	د. إبراهيم بن محمد الهزاع

شكر وتقدير

الحمد لله حمداً يليق بجلال وجهه وعظيم سلطانه.... الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات.... اللهم لك الحمد حتى ترضى..... ولك الحمد إذا رضيت.... ولك الحمد بعد الرضا... لك الحمد عدد الكائنات... وملء الأرض والسماوات... الحمد لله الذي أمدني بعونه وتوفيقه فله الحمد والثناء هو المستحق للثناء وحده على ما يسر لي من إتمام هذا البحث وإخراجه... وأصلي وأسلم على معلم البشرية علية أفضل الصلاة والسلام... وبعـــــــــد:

فربما كان من قضاء الحقوق و العرفان بالجميل أن استهل دراستي بواجب شكر النعم لله والحمد له على التوفيق والتمام ، ثم الشكر لمن كان لهم الفضل بعد الله عز وجل في إتمام هذه الدراسة تأسياً بقول الرسول الكريم ﷺ :﴿ من لم يشكر الناس لم يشكر الله﴾ أول من اشكر من كان له الفضل بعد الله في أن يرى هذا البحث النور ارفع له أسمى آيات الشكر والعرفان لأستاذي الفاضل أ.د: احمد بن راشد الحميدي المشرف على هذه الرسالة الذي تولاني باهتمامه من أيام مرحلة البكالوريوس إلى مرحلة الماجستير حيث لم يدخر وسعاً في توجيهي ونصحي وإرشادي أثناء كتابة هذه الرسالة مما كان له الأثر الكبير في إنجاز هذه الدراسة فله مني خالص الدعاء وصادق الوفاء فجزاه الله خير الجزاء.

كذلك أتوجه بالشكر والتقدير إلى الدكتور: إبراهيم الهزاع فقد كان نعم الأخ والموجه فقد غمرني بعطفه واهتمامه وبذل لي الوقت وسخر لي معمله لإتمام هذه الدراسة كما اشكره على قبوله تحكيم هذه الرسالة أسال الله العلي العظيم أن يجعل ذلك في ميزان حسناته.

ولا يفوتني أن أتقدم بالشكر إلى أستاذي الفاضل أ.د:علي العقل على نصحه وتوجيه واهتمامه بي.

وارفع آيات الشكر إلى أستاذي الفاضل أ.د: أمين البنا الذي غرس في نفسي معاني عظيمة وحب للبحث للعلمي. وأتوجه بالشكر إلى الدكتور:عبد المجيد تونياز صالح من جامعة ام القرى على قبوله تحكيم هذه الرسالة فله مني الشكر و الدعاء.

وأتوجه بالشكر والتقدير إلى جميع أعضاء قسم علم الحيوان والذي أحس بالافتخار بالانتماء إليه واخص بالذكر رئيس القسم الدكتور: عثمان الدوخي والأستاذ: حسن رديني فني معمل الفسيولوجيا بالقسم.

والشكر موصولاً لعمادة الدراسات العليا ومركز البحوث بكلية العلوم الذي تبنى فكرة المشروع ودعمه. ومن محيط عملي أتقدم بالشكر والعرفان لكلية المعلمين بمحافظة القنفذة وعلى رأسها عميد الكلية الأستاذ: حسن بن بركات المنتشري الذي وقف إلى جانبي اسأل الله العلي العظيم أن يجزيه خير الجزاء ولا يفوتني أن اتقد بالشكر والعرفان إلى رئيس قسم العلوم الأستاذ: حسين المالكي والى جميع أعضاء قسم العلوم.

ومن محيط أسرتي أتوجه بالشكر إلى إخواني وأخواتي على صبرهم على بعدي عنهم خلال فترة دراستي وتشجيعهم لي فلهم مني صدق الوفاء والدعاء.
كذلك أتوجه بالشكر والتقدير إلى الأخ: محمد بن شيبان العيسي (أبو عبد المحسن) الذي وقف معي في بداياتي فله مني جزيل الشكر.
ولا يفوتني أن ارفع أسمى آيات الشكر والعرفان إلى بحر العطاء وعنوان الحب والوفاء الأخ الحبيب الغالي: حسن بن شيبان العيسي (أبو أسامه) اسأل الله العلي العظيم أن يمد في عمره على طاعته وان يجزيه خير الجزاء.

هذا ولا أقول أنني قد أسديت لهؤلاء شيئاً يذكر ولعل هذا ما جاد به قلمي والقلب يكمن فيه أكثر ولولا ما أعتاده الناس من شكر المتفضل والثناء على ذي اليد البيضاء لما كتبت حرفاً واحداً فالروض لا يشكر على زهره والزهر لا يشكر على عطره.
والله اسأل أن يوفق الجميع إلى ما يحب ويرضى وان يتقبل هذا العمل وان ينفع به والحمد لله أولاً وأخراً على عونه وتوفيقه.

احمد بن محمد العيسي
٢٠ ربيع الثاني ، ١٤٢٥هـ
الرياض



الملخص باللغة العربية

Arabic Summary

الملخص باللغة العربية

تأثير ستربتوزوتوسين واللوكسان كمحدثات للسكري طراز–١ التجريبي في الجرذان البيضاء.

Effect of Streptozotocin and Alloxan as Inducing Agents for Experimental Type –1 Diabetes in Albino Rats.

يعاني عشرات الملايين من البشر من داء السكري فهو يتناول كل خلايا الأنسجة المختلفة وكما عرفته منظمة الصحة العالمية (WHO) فهو حالة مزمنة من ازدياد مستوى السكر في الدم وقد ينتج عن عوامل بيئة أو وراثية كثيرة، غالباً ما تتظافر مع بعضها البعض. وقد يرجع ازدياد السكر في الدم إلى عدم وجود الأنسولين أو زيادة العوامل التي تضاد مفعوله. ونظراً لأهمية داء السكري ومضاعفاته فقد صممت هذه الدراسة لمقارنة عقاري الاستربتوزوتوسين واللوكسان كمحدثات للسكري التجريبي للتعرف على المركب الأكثر فعالية والمصاحب بأقل قدر من التأثير على وظائف أعضاء أخرى بخلاف خلايا بيتا بالبنكرياس كالكبد والكلى في مرحلة ما قبل ظهور المضاعفات المميزة للسكري.

لقد تم حقن ٤٠ من ذكور و إناث الجرذان المعملية في التجويف البريتوني بجرعة واحدة من مركب الاستربتوزوتوسين (٤٠ملجم/كجم)، و ٤٠ عينة أخرى بمركب اللوكسان (١٥٠ملجم/كجم) للذكور (١٤٠ملجم/كجم) للإناث. كذلك أخذت مجموعتين ضابطتين ٨٠ جرذاً حقنت بالمادة المذيبة لكل مركب ومجموعة أخرى ضابطة لم يتم معاملتها بأي شئ ٤٠ جرذ. ثم تم اخذ عينات الدم من حيوانات التجربة أسبوعيا ولمدة ثمانية أسابيع، وقد تم قياس مستويات كل من الجلوكوز والهيموجلوبين المتسكر والأسيتون والدهون الكلية واليوريا والبيكربونات وأنزيمات (GOT),(GPT) و الأسموزية بالإضافة إلى ذلك فقد تم قياس مستوى الجلوكوز والأسيتون في البول وذلك باستخدام الطرق المختلفة لكل عينة.

لقد أظهرت نتائج الدراسة زيادة ملحوظة في مستويات عينات الدم المراد قياسها في المجموعات المعالجة بالمادة المحدثة للسكري مقارنة مع المجموعات الضابطة حيث كانت هناك زيادة معنوية في مستوى الجلوكوز في الحيوانات المعالجة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعة الضابطة لها وكانت الزيادة من الأسبوع الأول من بداية التجربة واستمر إلى نهاية التجربة. كذلك كانت هناك زيادة معنوية في نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الحيوانات المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة لها وكان الارتفاع في مستوى الهيموجلوبين المتسكر قد بدأ في الأسبوع الرابع و وصل إلى أعلى مستوى في نهاية التجربة. كذلك بينت نتائج الدراسة زيادة معنوية في مستوى الدهون الكلية في الحيوانات المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين مقارنة مع المجموعات الضابطة لها، وقد بدأت الزيادة في الظهور في الأسبوع الرابع من بداية التجربة. بينما كان هناك انخفاض معنوي في

مستوى إنزيم (GOT) في إناث الحيوانات المعالجة باللوكسان مقارنة مع المجموعة الضابطة لها، وانخفاض غير معنوي في الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين مقارنة مع المجموعة الضابطة لها. وأظهرت النتائج زيادة معنوية في مستوى إنزيم (GPT) في الحيوانات المعالجة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين مقارنة مع المجموعات الضابطة لها، كانت بداية هذه الزيادة في الأسبوع الثالث في الحيوانات المعالجة باللوكسان وفي الأسبوع الخامس في الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين.

كذلك كانت هناك زيادة معنوية في مستوى الكرياتنين في الحيوانات المعالجة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة كانت بداية هذه الزيادة في الأسبوع السادس من بداية التجربة. وكانت هناك زيادة معنوية في مستوى اليوريا في الحيوانات المعالجة باللوكسان مقارنة بالمجموعة الضابطة لها بينما في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين لم تكن الزيادة ذات دلالة معنوية عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة لها، وقد بدأت الزيادة في مستوى اليوريا في الأسبوع السادس من بداية التجربة لكل المجموعات المعالجة.

كذلك بينت نتائج الدراسة زيادة معنوية في مستوى الأسيتون في الحيوانات المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعة الضابطة لها، وكانت بداية الزيادة في الأسبوع الخامس من بداية التجربة. كذلك بينت الدراسة انخفاض شديد ومعنوي في مستوى البيكربونات في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة لها، وقد كانت بداية الانخفاض في مستوى البيكربونات لكل المجموعات المعالجة في الأسبوع الخامس من بداية التجربة.

وقد بينت نتائج الدراسة زيادة معنوية في مستوى الأسموزية في جميع الحيوانات المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين عند مقارنتها بالمجموعات الضابطة لها، كانت بداية هذه الزيادة في مستوى الأسموزية في الأسبوع الثالث من بداية التجربة ووصل إلى أعلى معدل في نهاية التجربة.

كذلك وضحت نتائج الدراسة نتيجة موجبة لمستوى الجلوكوز والأسيتون في البول وكانت القيم عالية جداً مقارنة مع المجموعة الضابطة التي لم يسجل بها أي قيمة للجلوكوز والأسيتون. كان ظهور الجلوكوز في البول قد بدأ في الأسبوع الثاني من مدة التجربة بينما الأسيتون قد بدأ في الظهور في البول في الأسبوع الخامس من بداية التجربة.

وتم مناقشة هذه النتائج مع الدراسات السابقة ونستخلص من هذه الدراسة أن عقار اللوكسان والاستربتوزوتوسين يستخدم كنموذج فعال وجيد في إحداث مرض السكري التجريبي الطراز الأول في الجرذان وان الجرعة ٤٠ملجم/كجم من وزن الجسم للاستربتوزوتوسين بينما الجرعة ١٤٠ملجم/كجم من وزن الجسم للإناث والجرعة١٥٠ملجم/كجم للذكور من عقار اللوكسان تعتبر مناسبة ويوصى بها لإحداث

مرض السكري التجريبي في الجرذان البيضاء مع مراعاة اختلاف نوع الحيوان وسلالته وطريقة الحقن ومستوى الجلوكوز قبل الحقن.

كذلك نستنتج من هذه الدراسة أن عقار اللوكسان يعتبر أكثر سمية مقارنة بعقار الاستربتوزوتوسين على الكبد والكلى في حيوانات التجارب المستخدمة.

وبينت نتائج الدراسة الحالية أهمية استخدام نسبة الهيموجلوبين المتسكر كمؤشر جيد على حدوث مرض السكر التجريبي وعدم التحكم فيه، وبينت نتائج الدراسة حدوث تغيرات أيضية واضحة ناتجة عن مرض السكر التجريبي مشابه لما يحدث في مرض السكري منها زيادة مستوى الأسيتون في الدم والبول وزيادة مستوى الأسموزية وانخفاض مستوى البيكربونات في الدم.

ونستنتج من الدراسة الحالية تداخل تأثيرات مرض السكري التجريبي الناتج مع التأثيرات السمية لعقار اللوكسان و الاستربتوزوتوسين لذلك يجب اخذ ذلك في الاعتبار عند دراسة تأثير مرض السكر التجريبي على أي عضو بالجسم او أي حالة بالجسم كالحمل مثلا وذلك يتطلب المزيد من الأبحاث والدراسات في هذا المجال.

فهرس المحتويات

الفصل الثاني : المواد والطرق المستخدمة

الفصل الثالث : النتـــــــائج

الفصل الرابع : المناقشة

قائمة الجداول

قائمة الأشكال

قائمة المختصرات

Acetyl CoA	: Acetyl Coenzyme A
ALT	: Alanine Aminotransferase
ALX	: Alloxan
ANOVA	: Analysis of Variance
AST	: Aspartate Aminotransferase
DKA	: Diabetes Ketoacidosis
EDTA	: Ethylenediamineteraacetic Acid
GDM	: Gestational Diabetes Mellitus
GOT	: Glutamate Oxaloacetate Transaminase
GPT	: Glutamic Pyruvate Transaminase
IDDM	: Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
LDH	: Lacate Dehydrogenase
MDH	: Malate Dehydrogenase
GLUT2	: Glucose Transporter Type-2
NIDDM	: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus
STZ	: Streptozotocin
WHO	: World Health Organization

الفصل الأول

المقدمة

والدراسات السابقة

Introduction

And Review of Literature

المقدمة والدراسات السابقة

Introduction and Review of Literature

تمهيد:

الحمد الله الذي علم الإنسان ما لم يعلم خلق الإنسان علمه البيان والصلاة والسلام على حبيبنا وقدوتنا معلم البشرية الخير نبينا محمد ﷺ . قال تعالى ﴿ وَنَبلُوكم بِالشَّرِ والخير فتنة والينا ترجعون﴾ [الأنبياء:٣٥] وقال تعالى:﴿ وبلوناهم بالحسنات والسيئات لعلهم يرجعون﴾ [الأعراف:١٦٨] إن داء السكري كغيره من الأمراض وسائر المكاره والمسرات سنة ربانية اقتضتها حكمة الله للأبتلاء والأمتحان فعندما يذكر داء السكري يتبادر فوراً إلي الذهن المضاعفات التالية العمى فشل الكلية بتر الأطراف الضعف الجنسي وغيرها من المضاعفات الرهيبة إضافة إلى المضاعفات من عطش شديد مستمر وجفاف الفم والامتناع عن كل ما لذ وطاب من الطعام والشراب فيعتقد المصاب إن الحياة تغيرت والنهاية قربت ، لكن هذا ليس صحيحا فقط إذ عرف المريض كيف يتعامل مع الداء ويكون صحيحا إذ جهله وانكره وأهمله ، ولقد أسهم التقدم العلمي الحاصل في الوقت الحاضر في التخفيف من معاناة الكثير من مرضى السكري خاصة في السنوات العشرين المنصرمة حيث اكتشفت فيها وسائل كثيرة واستنبطت طرق عدة وصنعت أدوية فعالة جعلت من هذا المرض مجرد رفيق ظل ثقيل لا يؤذي ، ولكن التخلص منه غير ممكن في الوقت الراهن على الأقل كل ذلك أتى بفضل الله عز وجل ثم بفضل البحث العلمي والذي أتمنى أن أسهم فيه بكتابة هذه الرسالة متمنياً وراجياً من الله عز وجل أن تكون لبنة نافعة مكملة لجهود من سبقني من أهل الاختصاص حيث ما زالت البحوث جارية في هذا المجال ولعل السنين القادمة تحقق الأمل لملايين المصابين بداء السكري في كافة بقاع العالم وذلك في التخلص من إستعمال حقن الأنسولين والأدوية الأخرى ليعودوا إلى نمط الحياة الاعتيادي و أرجو أن أكون قد وفقت فيما قصدت والله الهادي إلى سواء السبيل .

الداء السكري: Diabetes Mellitus

إن الداء السكري هو الحالة التي يطرب فيها إستقلاب السكر بواسطة الأنسجة، فيرتفع مستواه في الدم ، وربما بسبب نقص كمية الأنسولين الكافية لهذا الإستقلاب ، أو لعدم فعالية الأنسولين لسبب أو لآخر.

وحتى لا يترك المجال لكل واحد ان يضع تعريفه الخاص بداء السكري فقد اجتمع خبراء منظمة الصحة العالمية (WHO) في عام ١٩٧٩م ووضعوا التعريف التالي للمرض " مرض السكر هو حالة مزمنة من ازدياد مستوى السكر في الدم ، وقد ينتج ذلك عن عوامل بيئية و راثية كثيرة ، غالباً ما تتظافرمع بعضها البعض، وقد يرجع ازدياد السكر في الدم إلى عدم وجود الأنسولين أو إلى زيادة العوامل التي تضاد مفعوله".

يعاني عشرات الملايين من البشر من داء السكري ، وهو يخالف غيره من الأمراض انه يتناول خلايا كل الأنسجة ، حتى في مراحله الأولى ثمُ الأعضاء التي يتأثر أداؤها سلباً إلى درجة الفشل في مرحلته الاخيره ، ويمثل مرض السكر أيضا اضطراباً خطيراً في تمثيل الكربوهيدرات في الجسم فيرتفع فيه مستوى الجلوكوز في الدم بصفة دائمة ، ويتميز بوظائف غير طبيعية متعلقة بخلايا بيتا في البنكرياس المؤدية إلى انخفاض مستوى إفراز الأنسولين عند الحث (Oakley et al.;1978) وينتج عن ذلك ظهور الأعراض التقليدية لمرض الداء السكري من غزارة البول وشدة العطش وفقدان الوزن ، ولا تقف تأثيرات المرض عند ذلك بل تظهر مضاعفات ناتجة عن شدة المرض وتأخره كاعتلال الشبكية والضمور البصري، والتهاب الكلية وحوضها ، وأمراض الأوعية الدموية ورائحة الأسيتون في التنفس والبول وغيبوبة السكري الحادة (Cahill;1985;Unger and Foster,1985,Guyton and Hall,1997) وللتخفيف عن مرضى السكري المعالجين بالأنسولين ولمدى الحياة فقد ظهر حديثا بعض التحضيرات للأنسولين تعطى عن طريق الاستنشاق بالأنف وكذلك عمليات زراعة البنكرياس إلى أن يتم إنتاج تحضير دوائي للأنسولين يمكن تعاطيه عن طريق الفم . إن مجمل هذه المحاولات العلاجية التي بذلت وتلك التي ما زالت في عالم الغيب يتطلب تجريبها على نماذج مخبريه من حيوانات التجارب تعاني من داء السكري الصريح (Frank diabetes) المصاحب بالأعراض المعروفة لمضاعفاته وليس لمجرد الارتفاع المؤقت في جلوكوز الدم .

وفي المملكة العربية السعودية ، بدا الاهتمام بالكشف عن مدى انتشار الداء السكري في أول دراسة قام بها (Bacchus et al.,1982) في مدينة الخرج في المنطقة الوسطى على مجموعة من الذكور البالغين ، ظهر خلالها إن ٦,٥% ممن تجاوزوا سن ٣٥سنة مصابون

بالمرض ، وترتفع النسبة إلي ١١% عند الأفراد فوق سن ٦٥سنة . وفي المنطقة الغربية أوضح الباحثون (Mira et al.,1983) أن من بين ١١٨مريضا ترددوا على مستشفى الملك عبد العزيز بجدة وصل نسبة الإصابة بينهم إلي ٣٠% وهذا أثار اهتمام الباحثين (Fatani et al.,1985) في المنطقة الغربية بتحري مدى انتشار المرض في الأنحاء الريفية والمتمدنة منها . وأتضح أن نسبة الإصابة تصل٤,٩٥% و ٤,٣ % في الأنحاء المتمدنة والريفية على التوالي مما يشير إلي أن ظاهرة التمدن لعبت دورا هاما في رفع معدل الانتشار . وتوالت الدراسات الوبائية لتشمل مختلف مناطق المملكة ، كان من بينها دراسة قام بها (El_Hazmi et al.,1989) على أجزاء من المنطقتين الشمالية والجنوبية وعلى طلاب الجامعة بمدينة الرياض . وأظهرت تلك الدراسات تفاوتا كبيراً في نسبة الانتشار بين المناطق تراوحت بين ٢,٤% و١٦,٥% . كما قام الباحثان (Abu_Zeid and Al_Kassab,1992) بعمل بحث شمل ١٢ قرية حول مدينة أبها ، اكبر مدن المنطقة الجنوبية ، والذي اظهر اكبر نسبة انتشار ٤،٦% لمرضى الداء السكري . وفي دراسة مماثلة أجريت (El_Hazmi et al.,1995) استهدفت إجراء مسحاً ميدانياً لمناطق مختلفة من المملكة شمل ٦٣٦٨ فرداً من الذكور والإناث من مختلف الأعمار ، أتضح أن معدل انتشار الداء السكري المعتمد على الأنسولين والغير المعتمد على الأنسولين يبلغ٠,٩٦% و٤,٢٥% على التوالي .

نبذة تاريخية: Historical Review

عرف الداء السكري منذ القدم فلقد سجلت الأعراض السريرية لمرض البول السكري قبل ثلاثة الآف عام على الأقل . فقد ورد ذكره في الكتابات اليونانية والصينية والمصرية ، وكان أول من وصف الظاهرة السريرية والتي ربما تكون الداء السكري في بردية ايبرز Ebers papyrus (حوالي ١٥٠٠ قبل الميلاد) والتي وصف حالة مريض كان يتبول بشكل متكرر وبكميات كبيرة بولاً حلو الطعم.

وكان أرسطو أول من وصف المرض وأطلق عليه اسم "Diabetes" التي نشأت عن الكلمة الإغريقية التي تعني "Siphon" أي مرور السائل . وقد الم الأطباء الصينيون واليونانيون الذين عاشوا في القرنين الثاني والثالث إلماما كبير بالمعلومات المتوفرة عن هذا المرض ، وقد أطلق طبيب هندي على مجموعة الأعراض في القرن السادس "بول العسل".

عرف علماء العرب الداء السكري فقد ورد ذكره في كتب ابن سينا وغيره من مشاهير الأطباء العرب كما أنهم أطلقوا عليه تسمية عربية هي " الدوارة والدولاب" ، يقول ابن سينا في كتابه " القانون في الطب" معرَفاً الداء السكري (هو خروج الماء كما يشرب) وقد ضمن ابن سينا كتابه " القانون" فصلاً خاصاً عن الحمية وبعض النصائح للمرض المصابين . لقد أشار عدد قليل من الأطباء الأوربيين إلى مرض البول السكري حتى كتب ثومس Thomas Willis عام ١٦٧٤م عن الطعم الحلو الخاص ببول المصابين بمرض البول السكري وفي الحقيقة فإن ويليس هو الذي أضاف كلمة Mellitus التي استنبطت من الكلمة اللاتينية التي تعني "عسل" وأضيفت إلى مرض البول السكري حيث يتم التمييز بينه وبين داء السكري الكاذب الذي لا يصاحبه طعم حلو في البول Diabetes insipidas . وفي عام ١٨٨٩م بين Vonmering and Minkowski لأول مرة أن استئصال البنكرياس من الكلاب يؤدي إلى أعرض شبيه بأعراض داء البول السكري في الإنسان ، وقد أثارت هذه التجربة الاهتمام بالبنكرياس باعتباره منشأ هذا الاضطراب . بينما اقترح Demayer عام ١٩٠٩م ان جزر لانجرهانس الموجودة في البنكرياس والتي سبق وصفها بواسطة العالم Langerhans في الثدييات عام ١٨٦٩م تفرز مادة قادرة على التحكم في ايض الكربوهيدرات وقد أطلق على هذه المادة الافتراضية اسم أنسولين Insulin .

وفي عام ١٩١١م حاول Scott ربط القنوات البنكرياسية المودية إلى الجيوب البنكرياسية محاولاً تحللها ، وقد استخدمت هذه التقنية بعد ذلك بنجاح بواسطة Banting and Best حيث قدما دليلاً مقنعاً عام ١٩٢٢م على ان الأنسولين موجود فعلاً في البنكرياس ، فقد اجريا تجاربهما الشهيرة على الكلاب حيث أصابوها بمرض البول السكري بواسطة استئصال البنكرياس وبعد حقن تلك الكلاب بالعصارة البنكرياسية لأجنة الأبقار وجد ان مستويات السكر في الدم والبول قد انخفضت بسرعة إلى مستوياتها الطبيعية . ثم تم تحضير الأنسولين بعد ذلك بواسطة Abel عام ١٩٢٧ م ، وبين Sanger عام ١٩٦٠م تتابع الأحماض الأمينية التي يتكون منها جزئي الأنسولين ، وقام Katzoyannis بتصنيع الأنسولين معملياً عام ١٩٦٦م . ولا تزال الأبحاث العلمية في وقتنا الحاضر تقدم إسهامات مهمة في تاريخ داء البول السكري.

تصنيف داء السكري:

داء السكري ليس مرضاً واحداً وإنما مجموعة من الأمراض ولقد قبلت منظمة الصحة العالمية (WHO) في عام ١٩٨٠م تصنيف داء السكري الذي اقترحته المجموعة الأمريكية لبيانات مرضى السكري في ١٩٧٩ م.

١. داء السكري المعتمد على الأنسولين (النوع -١) :

Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Taype-1) IDDM

يحدث هذا المرض نتيجة المناعة الذاتية Autoimmune إذ أن جهاز المناعة الذاتية يحطم خلايا بيتا Beta cell فلا تستطيع إفراز الأنسولين (Atkinsson and Maclaren,1994) ، ويكون المصاب به عادة في الطفولة لذا كان يعرف بداء سكر الصغار لأنه يصيب صغار السن بنسبة اكبر ، يبدأ المرض بداية مفاجئة ويكون مصحوباً بزيادة كبيرة في مستوى سكر الدم و عطش وغزارة البول ، ويتطور المرض سريعا فيظهر الحماض الكيتوني Ketoacidosis وغيبوبة داء السكري والموت ما لم يتم معالجته بواسطة الأنسولين . هناك العديد من العوامل المسئولة عن حدوث داء السكري المعتمد على الأنسولين وتلعب الوراثة دوراً مهما في حدوث هذا النوع حيث وجد أن هناك خلايا ملتهبة تحيط بجزر لانجرهانس Islet of Langerhans لذلك أطلق عليها التهاب خلايا الأنسولين Insulitis ولوحظ تناقص ملحوظ في عدد خلايا بيتا Beta cell (Cudworth and Woodrow,1976) . ان المورثات المعنية المسئولة عن حدوث هذا المرض توجد على الكروموسوم رقم ٦. ومن أهم ما يميز هذا النوع حدوث ما يسمى بالتسمم الكيتوني أو الحماض الكيتوني Ketoacidosis نتيجة زيادة الأجسام الكيتونية في الدم الناتجة عن عملية ايض الدهون (Banerj and Lebovitz,1989) .

٢. داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (النوع -٢) :

Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Type-2) NIDDM

يطلق عليه أيضا النوع الثاني (type-2) أو سكر البالغين حيث يصيب الأفراد في متوسط العمر . وهذا النوع أكثر شيوعاً من النوع الأول حيث تصل الإصابة به إلى حوالي ٩٠% من مجموع المصابين بالمرض (Barret and Conner.,1991) والمصابون بهذا

المرض لا يحتاجون إلى العلاج بالأنسولين للاستمرار على قيد الحياة . وهنالك ميزة رئيسية أخرى في هذا النوع وهي البدانة نجد ان نسبة ٨٠% على الأقل يزداد وزنهم نسبة ١٥% عن وزن الجسم المثالي ، والبدانة في حد ذاتها تسبب إلى درجة ما مقاومة للأنسولين (Kolkermann et al.1981,Bogardus et al.,1985). وفي هذا النوع من السكري نادرا ما يسبب الحماض الكيتوني Ketoacidosis نظراً لوجود الأنسولين (Butkiewicz et al.,1995,Umpierrez et al 1995) ومعنى ذلك ان خلايا الأنسجة ما زالت تستهلك الجلوكوز كمصدر لإنتاج الطاقة.

وتختلف آلية حدوث الإصابة في مرضى هذا النوع من السكري حسب طبيعة الجسم ان كان يعاني من السمنة أو لا وعلى هذا الأساس فقد صنف هذا النوع إلى مجموعتين من المرضى:

I. **الإصابة بالسكري في غير السمان** : Non Obese Type-2 Diabetes

غالبية واشهر حالات الإصابة بهذا النوع تحدث في مستهل شباب المرضى وفيها يظهر ضعف أو غياب إفراز الأنسولين استجابة للجلوكوز، بينما تحدث الاستجابة من خلايا بيتا Beta cell بإفراز الأنسولين بمؤثرات أخرى بخلاف الجلوكوز مثل مركبات سلفونايل يوريا Sulfonylurea Compounds وكذلك هرمون الجلوكاجون Glucagon وهرمون السكرتين Secretin (John et al.,1999)

II. **الإصابة بالسكري في السمان** : Obese type-2 Diabetes

وفي هذه المجموعة يعود ارتفاع جلوكوز الدم إلى مقاومة الأنسجة للأنسولين الموجودة بالدورة الدموية مع قلة أو عدم إفراز مزيد من الأنسولين لتعويض عدم فعالية ما سبق إفرازه.

سكري الحمل : Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

إن عدد قليل من النساء الحوامل يصاب بالسكر أثناء الحمل ، وهذه الظاهرة تدعى بسكري الحمل (Gestational Diabetes) ، أول ما وصف مرض سكري الحمل من قبل O'sullivan في بداية الستينات و يعرف سكري الحمل على انه عدم تحمل الجلوكوز Glucos intolerance الذي يظهر أو يتم التعرف عليه أثناء الحمل (O'sullivan and Mahan, 1964.,Stephenson,1993) ، ويحدث لدى ٢-٥% من حالات الحمل (Buchana and Catalano,1995) وأصبح هذا المرض من أهم الأعراض المرضية

إثارة للجدل في مجال داء السكري وينطبق هذا على عدم اتفاق العلماء على تعريفه وتشخيصه وأهميته السريرية وعلاجه (Jarrett.,1993) .

أما سبب احتمال إصابة المرأه الحامل بالسكر فيعتقد ان الجنين والمشيمة ينتجان هرمونات عدة لتساعد الجنين على النمو بشكل طبيعي ، وان لهذه الهرمونات خصائص معينة مثل العمل ضد الأنسولين في الأسبوع العشرين تقريبا من الحمل يفرز جسم الحامل مثل هذه الهرمونات بكمية تكفي لإبطال عمل الأنسولين فتسبب داء السكري . ولكن عند الولادة يتخلص جسم الحامل من الطفل والمشيمة فتذهب هذه الهرمونات أيضا ويختفي داء السكري.

يعتبر التعرف الإكلينيكي على سكري الحمل هاماً حتى لا تحدث مضاعفات تودي إلى وفاة الجنين فقد ينتج عن زيادة السكر في دم ألام إلى زيادة نمو الجنين أكثر من المعتاد ، وقد يحدث وفيات في الولادات التي عادة تكون مصاحبه لسكري الحمل (Langer et. al;1994;Cousins,1995) .

جدول رقم (١) : يوضح الجدول التالي الفروق بين داء السكري من النوع الأول والنوع الثاني

	النوع الأول Type-1	النوع الثاني Type-2
العمر	يصيب الصغار بنسبة اكبر وكان يسمى داء سكر الصغار.	يصيب الكبار بنسبة اكبر وتزداد الإصابة بزيادة العمر .
الوراثة	يرتبط في معظم الحالات بأنماط نسيجية خاصة.	للوراثة دور مهم في حدوثه .
أضداد جزر لانجرهانس	تظهر في دم بعض المرضى أضداد جزر لانجرهانس .	لا تظهر أضداد جزر لانجرهانس في دم المرضى.
مستوى الأنسولين في الدم	منخفض جداً أو لا يوجد.	أقل من المستوى العادي أو مستوى عادي أو أعلى من المستوى العادي.
البدانة	البدانة ليست من سمات هذا النوع .	تتراوح نسبة البدانة من ٨٠-٩٠%
الأعراض	تبدأ الأعراض بشكل مفاجئ وقد تبدأ بحماض كيتوني .	تبدأ الأعراض تدريجياً وقد يكتشف المرض بطريق المصادفة
الحماض الكيتوني	الحماض الكيتوني موجود	الحماض الكيتوني غير موجود
العلاج	يعتمد المريض على الأنسولين فقط	خافضات السكر الفموية، الحمية

مضاعفات داء السكري :

قد تكمن خطورة داء السكري في المضاعفات الناتجة عن ارتفاع مستوى سكر الدم لمدة طويلة حيث أن لداء السكري مضاعفات كثيرة بعضها يحدث مبكرا مثل ارتفاع نسبة الجلوكوز عن المستوى الطبيعي (80_100 mg/dl) ، كثرة التبول ، العطش الشديد ، جفاف الفم. أما المضاعفات المتأخرة فهي تحدث بعد عدة سنوات من الإصابة بالداء السكري بسبب عدم التحكم الجيد في مستوى السكر في الدم فتصاب العينان أو الكليتان أو القلب أو الأعصاب وكذلك الغدد الجنسية يرجع ذلك إلى الخلل الذي يحدث في ايض المواد الغذائية ومنها التغير في ايض الجلوكوز حيث تعتبر أهم تغير وخلل في داء السكري حيث ترجع زيادة نسبة الجلوكوز في الدم نتيجة لكل من زيادة الإنتاج الكبدي للجلوكوز وتناقص الاستعمال الطرفي للجلوكوز، في الجسم في الساعات الأولى من صيام الشخص يكون معظم إنتاج الجلوكوز ناتج عن تكسير الجلايكوجين (Ruderman et al.,1976). و قد بينت تجارب عديدة أن هرمون الجلوكاجون له تأثير قوى على ارتفاع جلوكوز الدم وعلى إنتاج الكيتونات (Unger,1981,Miles et al.,1980,Cherrington et al.,1979) كذلك من التغيرات الايضية التي تحدث لمريض السكري التغير في ايض البروتينات حيث يلعب الأنسولين دور مهم في ايض البروتين حيث وضحت تقارير أن المرضى الذين يعانون من داء السكري المعتمد على الأنسولين يصابون بسرعة بميزان سلبي للنيتروجين عند إيقاف العلاج بالأنسولين (Atchley et al.1932) . كذلك ربما يتأثر محتوى البروتين بالدم نتيجة للتغيرات الحاصلة في ايض البروتين في حالة الإصابة بداء السكري فهناك عدة أبحاث أظهرت وجود تغيرات في مستوى مكونات بروتين البلازما لدى الأشخاص المصابين بالسكري (McMillan,1970) . كذلك لوحظ زيادة البروتينات الدهنية بالدم والتي تعتبر مساهما مهما في حدوث تصلب الشرايين وارتفاع معدلات الوفيات نتيجة لأمراض القلب (Wilson et al.,1978) أما عن ايض الدهون فيحدث به خلل واضح حيث يبدأ الجسم في استخدامها كمصدر بديل للحصول على الطاقة .

يقوم الأنسولين بتحفيز خلايا الجسم على ايض السكر وذلك بإدخال السكر من الدم إلى الخلايا حيث يتم ايض الجلوكوز لإنتاج الطاقة داخل الخلايا وفي حالة الإصابة بالسكري وعدم قدرة الخلايا على ايض الجلوكوز فإن خلايا الجسم تسلك طريق آخر للحصول على مصدر الطاقة فتتم عن طريق ايض المواد البروتينية أو الدهنية بواسطة هرمون الكورتيزون أو بما يعرف(Glyconeogenesis) ونتيجة لايض المواد البروتينية أو الدهنية فان مخلفات هذه

المواد كالكيتونات والنيتروجين تزداد في الدم فتسبب حموضته كذلك نتيجة لارتفاع السكر في الدم نظرا لعدم قدرات الخلايا على ايضه فإن الجسم يتخلص منة عن طريق الكليتين لإخراجه عن طريق البول ونظرا لارتفاع الأسموزية فإنه يأخذ كمية كبيرة من ماء الجسم فيزداد التبول ويصاب الشخص بالجفاف.

المضاعفات المفاجئة الحادة :

الحماض الكيتوني : Ketoacidosis

في ظل غياب الأنسولين ، كما هو الحال في داء السكري من النوع الأول يزداد نشاط إنزيم (hormone-sensitive lipase) في الخلايا الدهنية، الذي يعمل على تحليل الجليسيريدات الثلاثية المخزنة إلى كميات كبيرة من الأحماض الدهنية و الجليسيرول فيرتفع تركيز الأحماض الدهنية في البلازما وتصبح مصدرا للطاقة لجميع الخلايا . ويقوم الكبد بتحليل تدريجي لهذه الأحماض الدهنية إلى جزئيات (Acetyl CoA) التي تدخل ضمن دورة حمض الستريك للحصول على الطاقة ، غير انه في الحالات الشديدة لمرض الداء السكري ، وبزيادة تكوين (Acetyl CoA) يزداد العبء على دورة حمض الستريك في تحمل هذه الجزئيات فتتحول إلى حمض الاسيتواسيتك (acetoacetic acid) والذي قد يتحول بالاختزال إلى حمض بيتاهيدروكسي بيوتريك (Beta-hydroxybutyric) أو إلى اسيتون (Acetone) بعد نزع مجموعة الكربوكسيل . وهذه المركبات الاخيره ، والتي تسمى أجسام كيتونية (Keton bodies) ، تستخدم كوسيلة للطاقة في الخلايا العضلية بالذات غير إن معدل استخدامها محدود ، وفي حالة زيادة هذه المركبات بدرجة تفوق قدرة الخلايا على سحبها واستخدامها ، فإنها لا تتحلل تلقائيا منتجة أيونات الهيدروجين او بما يعرف الحماض الكيتوني السكري (Diabetes Ketoacidosis) ، يرمز عادة له الأطباء (DKA) . إن نقص الأنسولين المطلق أو النسبي يسبب زيادة تحرر الأحماض الدهنية لذلك غالباً ما يحدث الحماض الكيتوني في داء السكري النوع الأول حيث ينعدم إفراز الأنسولين ويعتبر مؤشراً إن المريض مصاب بالنوع الأول ، من أهم العلامات الدالة على الحماض الكيتوني الغثيان والتقيؤ كذلك التنفس السريع لان الشخص يتنفس بسرعة إذا كان الدم حامضياً للتخلص من هذا الحامض خلال الرئتين لذا تكون رائحة التنفس مميزة لوجود الأسيتون فيها.

الهيموجلوبين المتسكر: Glycosylated haemoglobin

يتركب الهيموجلوبين من بروتين أساسي عديم اللون هو الجلوبين يرتبط به الهيم Heme يؤلف الهيموجلوبين ٩٥% من الوزن الجاف للكرية الحمراء ويبلغ وزنه الجزئي ٦٤٠٠٠ . ويلعب الهيموجلوبين دوراً مهما في طرح واخذ الأكسجين ويسهل نقل الأكسجين من النسيج إلى الرئتين ، خلال دورة حياة كريات الدم الحمراء يتكون الجلايكوهيموجلوبين باستمرار بإضافة الجلوكوز إلى الطرف N في رابطة بيتا بالهيموجلوبين وهي عملية غير أنزيمية تعكس نسبة تعرض الهيموجلوبين إلى الجلوكوز خلال فترة ممتدة. وفي داء السكري وعندما يرتفع مستوى الجلوكوز في الدم فان جزء من الجلوكوز في الدم يتحد أو يلتصق بالهيموجلوبين الموجود في خلايا الدم الحمراء ولا ينفصل عنها ابدا إذ يبقى ملتصقا حتى تتحطم الخلية فتموت فيذهب معها وكلما زادت كمية الجلوكوز في الدم زادت كمية الالتصاق وقد بينت دراسة سابقة أن الجلايكوهيموجلوبين في الأفراد المصابين بالسكر يكون مرتفعاً من ٢-٣ أضعاف من المستوى الموجود في الفرد العادي (Trivelli et. al.,1971) .

المضاعفات المتأخرة لداء السكري :

وهي المضاعفات التي تحدث لأعضاء الجسم بسبب التغيرات التي تصيب الأوعية الدموية والأعصاب الموجودة في كل أعضاء الجسم.

مرض الكلية السكري :

من أهم واخطر المضاعفات التي قد تصيب مريض السكري ذلك المرض الذي يصيب الكلية ويسمى الكلية السكري (Diabetic Nephropathy).

تقول الإحصائيات ان حوالي ٥٠%من مرضى السكري يصابون بهذا المرض بعد ٢٥سنة من بداية أصابتهم بداء السكري . وهذه لاشك نسبة كبيرة .ان هناك وحدات خاصة في الكلية تسمى كبيبات الكلية (Glomeruli) وهذه الوحدات تتألف من أوعية دموية متخصصة وهي التي تقوم بعمل وظائف الكلية الكثيرة و أهمها تصفية الدم من الشوائب وخاصة مادة البولينا و الكرياتينين (Urea and Creatinin) وكذلك معادلة أملاح الجسم وخاصة الصوديوم والبوتاسيوم وإعادة السوائل والمواد الضرورية إلي الدم وعدم السماح لها بالنزول مع البول مثل

الجلوكوز والزلال والكلس ،والحفاظ على قوة العظام في الجسم وغير ذلك من الوظائف المختلفة . ان الكلية تقوم بعمل مضاعف عند مرضى السكري فتصاب بنوع من الإرهاق .

وبعد ذلك تحدث ترسبات تسبب نوعا من التصلب يصيب الأوعية الدموية الموجودة داخل كبيبات الكلية (Glomerulo sclerosis) هذه التغييرات تسبب خللا في عمل الكلية تبدأ في السماح للمواد التي يجب ان تبقى في الدم بالنزول مع البول وخاصة بروتينات الدم . وتحتفظ بالمواد التي يجب ان تتخلص منها مثل البولينا والكرياتنين وعند فحص وظائف الكلى نقوم بقياس هذه المواد في الدم . ولعل قياس كمية الزلال في البول تعتبر مؤشراً مهماً على وظائف الكلى عند مريض السكري وناقوس الخطر يبدأ إذ زادت نسبة الزلال عن نصف غرام في اليوم . فإذا أصيب أكثر من ثلثي وحدات الكلى وأصبحت غير قادرة على العمل فإننا نسمي هذه الحالة بهبوط وظائف الكلى . وبالتالي فان مادة الكرياتينين ومادة البولينا تصبح مرتفعة عن معدلها الطبيعي . فالمفروض ان مادة البولينا لا تزيد عن ٤٠ ملغ% ومادة الكرياتينين لا تزيد عن ١,١ ملغ % .

السكري والعين :

داء السكري يؤثر تأثيراً مباشر على معظم أجزاء العين وخاصة العدسة والشبكية . ولكن جميع الدراسات أثبتت أن السيطرة على نسبة السكر في الدم وضبطه حول المعدل الطبيعي تؤدي إلي توقف هذه المضاعفات .

و يعتبر مرض شبكية العين (Retinopathy) والمياه البيضاء في العدسة اخطر المضاعفات حيث يمكن ان تؤدي إلي فقدان البصر .

وقد أثبتت الدراسات إن المريض الذي يهمل علاج السكر بحيث تبقى نسبة السكر مرتفعة في الدم ، هو الذي يتعرض لهذه المضاعفات ، أي ان زيادة نسبة السكر في الدم لمدة طويلة هي العامل الأول في حدوث التغيرات المرضية التي تؤدي إلي هذه المضاعفات .

وقد وجد ان ارتفاع نسبة السكر في الدم تؤدي إلي تغيرات كيمائية حيوية في العدسة وتكوين مادة تسمى (PolyoI) وهذه المادة الغير شفافة تترسب في العدسة وتسبب ما يسمى (المياه البيضاء) أو الكتراكت (Cataract) وقد وجد ان المياه البيضاء في العدسة تتكون بسرعة كبيرة عند مرضى السكري مقارنة بالنسبة للمسنين الذين يبدأ عندهم مرض (المياه البيضاء)

ففي دراسة المرضى تتراوح أعمارهم بين ٤٠-٤٩ سنة نصفهم مصابون بالسكري ونصفهم غير مصابون بالسكري . وجد ان المرضى الذين يحتاجون إلي عملية إزالة العدسة المريضة من العين أكثر بستة أضعاف عند المصابين بداء السكري.

أما بالنسبة لمرض ضعف شبكية العين فهناك نظريتين لتوضيح سبب هذه التغيرات. الأولى تضع اللوم على التغييرات التي تحدث في الجسم نتيجة نقص الأنسولين، والثانية تقول ان هناك استعداداً وراثيا لهذا المرض يتزامن مع داء السكري.

ومهما كان سبب حدوث هذه المضاعفات في شبكية العين فإن الدراسات أثبتت ان ضبط نسبة السكر في الدم هو أهم عامل في تأخير حدوث هذه المضاعفات أو منع حدوثها.

السكري والجهاز العصبي :

يؤثر داء السكري على الجهاز العصبي فتسمى بمضاعفات السكري على الجهاز العصبي (Diabetic Neuropathy) حيث تتأثر الأعصاب الجسمية الحسية بحيث يكون مصحوب بفقد جزئي لحاسة اللمس.

وقد يؤثر على العصب الواحد حيث يختار احد الأعصاب الحسية أو الحركية مثل العصب الخامس ويسبب الآم شديدة في منطقة العصب المصاب.

أيضا يسبب تلف للأعصاب اللاإرادية (Autonomic) وهذا النوع من مضاعفات الجهاز العصبي مسئول عن كثير من الأعراض التي تصيب مرضى السكري خاصة الضعف الجنسي.

وقد ينتج ما يسمى مرض الضمور العضلي نتيجة إصابة مجموعة من الأعصاب الحركية حيث ينتج عن ذلك ضمور في احد العضلات أو مجموعة من العضلات.

ومعظم مضاعفات الأعصاب وخاصة التهاب الأعصاب الجسمية الحسية تحدث في فترة مبكرة من الإصابة بداء السكري ولكن لا يشعر بها المريض إلا بعد مرور عدة سنين . لقد أثبتت الدراسات ان عدم ضبط السكر في الدم يعتبر أهم العوامل التي تسرع في حدوث مضاعفات الأعصاب حيث ان هناك نظريات عديدة لتوضيح أسباب الإصابة بمرض الأعصاب السكري ولكن جميع هذه النظريات لم تتأكد بصورة قاطعة.

الضعف الجنسي :

عندما نتحدث عن مضاعفات داء السكري فإننا نتعرض ولو باختصار عن موضوع الضعف الجنسي لان هذا الموضوع حيوي وحساس لكثير من الناس أما ضرورة التعرض لهذا الموضوع فهي لان الإحصائيات تقول ان حوالي ٥٠% من الذكور يشعرون بشئ من الضعف الجنسي بعد حوالي ست سنوات من إصابتهم بداء السكري.

قد يكون الضعف الجنسي ناتج عن عوامل نفسيه وهي السبب الرئيسي في حدوث الضعف الجنسي في كثير من المرضى أو قد يكون ناتج عن مرض عضوي.

والمصاب بداء السكري تتكالب علية كل العوامل النفسية والعضوية حيث يأتي داء السكري في مقدمة أسباب العجز الجنسي وقد يكون الضعف الجنسي هو أول أعراض داء السكري . فقد يكون الضعف الجنسي هو احد مضاعفات اعتلال الأعصاب السكري (Diabetic Neuropathy) وقد يكون سبب الضعف الجنسي عند مريض السكري ناتج عن أسباب في الدورة الدموية في الشرايين فمريض السكري معرض لتصلب الشرايين وضيقها أكثر من غيره فمثلاً هو معرض لمرض يسمى ليريش (Lerich syndrome) حيث في هذا المرض تتصلب الشرايين وتصبح ضيقة وخاصة الشرايين التي تغذي أعضاء الحوض والعضو الجنسي والخصيتين وهذا يؤدي إلى الضعف الجنسي.

أما الأسباب الأخرى فهي كثيرة مثل التهابات الأعصاب ، التهابات المثانة والبروستاتا ، إصابات العمود الفقري ، أمراض الشرايين وكذلك خلل الهرمونات وإصابة الخصيتين.

المضاعفات الجلدية والقدمية :

تكمن أهميتها في أن المضاعفات الجلدية شائعة جداً عند مريض السكري وأحيانا تكون خطيرة ومنها القروح الجلدية وهي تنتج عن عدة عوامل من أهمها تصلب الشرايين ، فتصلب الشرايين يسبب انسداداً في الشرايين والشعيرات التي تغذي جزء من الجلد وبالتدريج يحدث التقرح فأحيانا تكون تقرحات صغيرة وأحيانا كبيرة حسب حجم الأوعية الدموية المصابة . قد تنمو على هذه التقرحات أنواع عديدة من البكتريا والفطريات توجد في السوائل التي تخرج من الجسم والتي تحتوي على نسبة عالية من السكر فتكون بيئة مناسبة لتكاثرها.

قد تتطور هذه القروح ليحدث ما يسمى بالغنغرينا (Diabetic Gangrene) حيث تصيب الأطراف خاصة أصابع القدم ويلعب ضعف الأعصاب هنا دوراً مهماً بحيث لا يشعر

المريض بالألم . وعادة تبدأ هذه الإصابة حول ظفر إصبع القدم الكبير وكثير ما تصاب عدة أصابع بعد ذلك وكذلك عقب القدم بسبب الضغط على هذا الجزء أثناء المشي وتظهر أولا بقعة سوداء مع احمرار حولها تكبر وتتوسع تدريجيا ثم تصبح مغطاة بطبقة ميتة من الجلد والأنسجة ، وقد تصل الجراثيم حول هذه المنطقة الميتة ويظهر الصديد، وإذا أهملت هذه الظاهرة فإن الالتهاب وموت الأنسجة يزداد بسرعة ويصبح بتر الأجزاء المصابة حتمياً وألاً تتطور هذه الحالة إلى ما يسمى " بالقدم السكري" حيث تصبح القروح الجلدية عميقة وتزداد الأنسجة السوداء الميتة وتلتهب الأنسجة المجاورة للقروح ومع الوقت قد تصل القروح إلى عظام القدم وإذا وصلت الحالة إلى هذه الدرجة فإن العلاج هو بتر القدم أو جزء منه .

طرق علاج السكري :

إن داء السكري مرض خطير عندما يتهاون الشخص به لكن عندما يعرف الشخص كيف يتعامل معه يصبح من السهل التعايش مع هذا الرفيق.

إن العلاج لمرضى السكري يصبح ضرورياً وأساسيا منذ اللحظة الأولى لاكتشاف المرض لان العلاج يهدف إلى السيطرة على تطور المرض وبالتالي عدم حدوث أية مضاعفات او ظهور أعراض ناتجة عن تلك المضاعفات ومن ناحية أخرى فان ظهور مضاعفات مرضى السكري يعني أن الوقت أصبح متأخراً للبدء في العلاج . ومضاعفات مثل فقدان البصر والغرغرينا والعجز الجنسي والفشل الكلوي كلها مراحل متأخرة لمضاعفات خاصة بالسكري كان يمكن تلافيها بمجرد البدء مبكراً في تناول العلاج .

إن التثقيف الصحي لمريض السكري وتوعيته بحقيقة مرضه يعتبر حجر الأساس بالنسبة لعلاج داء السكري فمن المهم جدا بالنسبة للمريض أن يفهم كل الحقائق والأساسيات عن داء السكري وان يفهم خطة العلاج بما فيها الحمية الغذائية وتحليل السكر و ممارسة الرياضة والعناية بالقدم السكري ، واعرض انخفاض السكر وكيفية علاجه والنوبات الحادة للسكري ...وغير ذلك من أساسيات داء السكري.

الحمية الغذائية والتمارين الرياضية :

إن داء السكري لا يحرم الإنسان من تناول نوع معين من الأطعمة وإنما يلزمه بتناول الغذاء الصحي وتعتبر الحمية الغذائية هي الخطوة الأولى لعلاج مريض السكري بصرف النظر عما إذ كان مصاب بالنوع الأول او النوع الثاني والغذاء الصحي لمريض السكر هو ذاته الغذاء الصحي لجميع الناس والذي يحتوي على كمية قليلة من السكريات ، والقليل من الدهون والكثير

من الخضروات والفواكه وكمية معتدلة من اللحوم والأسماك والنشويات ويعتبر النظام الغذائي الصارم ضروري للنوع الثاني من مرضى السكري Type-2 أكثر من الأنواع الأخرى وخاصة إذ كانت أوزانهم زائدة . إن موضوع تغذية مريض السكري وتنظيم الوجبات مشكلة صعبة بالنسبة للمريض إلا أن أطباء السكري وأخصائي التغذية تمكنوا من وضع نظام عملي مبسط يسمى بنظام البدائل حيث تكمن أهمية هذا النظام في انه يوفر للمريض قائمة كبيرة من الأطعمة لكي يختار فيها ما يشاء . هذا الاختيار يذلل مشكلة أبدية أن لكل مريض ذوقاً خاصا .

كذلك تساعد التمارين الرياضية على خفض نسبة السكر في الدم وذلك بزيادة استهلاكه أثناء وبعد التمارين وتعمل على زيادة فعالية الأنسولين الموجود في الدم في النوع الثاني. كما أنها تساعد على نقص الوزن والتخلص من الدهون الزائدة في الدم وعلى التقليل من إمكانية التعرض لأمراض القلب التي تكثر عند مرضى السكري وتساعد على تحسين الدورة الدموية في الشعيرات الدموية الصغيرة ، وتقوي ضربات القلب .

وتلعب التمارين الرياضية دوراً مهماً في رفع معنويات المريض وتجعله يشعر بمزيد من النشاط والحيوية.

ويجب على مريض السكر أن يستشير الطبيب قبل أن يبدأ بأي تمارين رياضية وخصوصاً لمن تجاوز الأربعين من العمر او من ظهرت عليه المضاعفات الخطيرة لداء السكري حتى لا تودي إلى نتائج لا تحمد عقباها.

علاج السكري النوع الثاني Type-2 :

يستعمل لعلاج السكري من الثاني (الغير معتمد على الأنسولين) ما يسمى بخافضات السكر الفموية حيث تعمل على تحفيز خلايا بيتا في البنكرياس على إفراز كميات اكبر من الأنسولين أو أنها تقلل من مقاومة الخلايا للأنسولين ، ويمكن تقسيمها الى إلى عدة أنواع :

النوع الأول :

يساعد البنكرياس على زيادة إفراز الأنسولين وهي مجموعة السلفونايل يوريا (Sulphonylurea) ومنها حبوب الدياتاب (Diatab) وبما أنها تزيد نسبة الأنسولين في الدم فقد تؤدي إلى انخفاض مستوى السكر في الدم لذا يجب الحرص على تناول الوجبة بعد اخذ جرعة الدواء . وتعتبر السلفونايل يوريا طويل المفعول لذلك يمكن اخذ الحبوب مرة واحدة في اليوم قبل الفطور ، ولهذه المجموعة من الأدوية تفاعلات مع بعض الأدوية الأخرى.

النوع الثاني :

يعمل على تقليل هضم السكريات المركبة كالخبز، والأرز، والبطاطس وبالتالي امتصاصها من الأمعاء ويحد من الارتفاع المفاجئ والشديد للسكر في الدم ويسمى هذا النوع الأكاربوز (Acarbse) وهو يعطى أيضا مع السلفونايل يوريا فيعتبر عامل مساعد .

النوع الثالث:

يقوم بمساعدة الخلايا على الاستفادة من الأنسولين الموجود أصلا في الدم ، ويقلل من تصنيع الجلوكوز بواسطة الكبد ، وهذه المجموعة لا تزيد إفراز الأنسولين من البنكرياس لذلك فإن خطر انخفاض السكر في الدم لا يحدث عند استخدامها وكذلك فإنها لا تعرض مريض السكري لزيادة الوزن كما هو الحال في النوع الأول ومن أمثلة هذه المجموعة المتفورمين (Metformin) والبايجويناند (Biguanides).

النوع الرابع :

يساعد البنكرياس على إفراز كميات أكبر من الأنسولين بعدا لأكل مباشرة مما يساعد على منع ارتفاع السكر في الدم بعد الوجبة ويسمى هذا النوع ميجليتيناند (Meglitinides) وهو يتميز بسرعة تأثيره العلاجي مما يعطي المريض حرية أكثر في تناول الوجبات.

النوع الخامس :

يعمل على زيادة حساسية الخلايا لهرمون الأنسولين ، وبذلك يساعد على إدخال الجلوكوز داخل الخلايا حتى يمكنها الاستفادة من الجلوكوز كوقود. وتسمى الثيازوليدينديون (Thiazolidinedione) ويمكن استخدام هذه المجموعة مرة واحدة او مرتين يومياً .

علاج داء السكري النوع الأول Type-1 :

يعتبر هرمون الأنسولين حجر الأساس في معالجة الداء السكري النوع الأول نظراً لأنه في هذا النوع ينعدم إفرازه كما ذكر سابقاً . وهرمون الأنسولين هو هرمون بروتيني يفرز من خلايا بيتا Beta Cells في جزر لانجرهانس البنكرياسية هذه الجزر تشكل ١% من وزن البنكرياس الكلي التي يبلغ عددها ٢-٣ مليون جزيرة وبسبب إصابة هذه الخلايا او تلفها يعجز البنكرياس عن إفراز الأنسولين تماماً مؤدية للإصابة بداء السكري النوع الأول ويقدر إفراز الأنسولين عند الشخص البالغ بـ٢٥-٥٠ وحده/٢٤ ساعة . و الأنسولين لا يمكن تناوله عن طريق الفم لأن العصارة المعدية تقوم بتكسيره ومن ثم تعطيل عمله لذا لا بد من أخذه بواسطة حقن تحت الجلد ثم يقوم الجسم بامتصاصه والاستفادة منه .

وقد قدم العلم الحديث الكثير من الإسهامات في تصنيع الأنسولين منذ اكتشافه عام ١٩٢١م على يد العالم Banting وفي عام ١٩٧٨م تم تصنيع الأنسولين البشري من الكائنات الحية الدقيقة بواسطة الهندسة الو راثية.

أنواع هرمون الأنسولين:

قسم هرمون الأنسولين على أساس سرعة عمله و مدة تأثيره بعد حقنه في الجسم إلى:

١. أنسولين سريع التأثير ويسمى ليسبرو (Lispro):

يبدأ تأثيره بعد دقائق من حقنه ويصل أعلى تأثير له بعد حقنه بساعتين وينتهي مفعوله بعد ٣-٤ ساعات.

٢. الأنسولين العادي:

يبدأ عمله بعد حوالي نصف ساعة من الحقن ويبلغ الذروة بعد ساعتين إلى أربع ساعات ويبقى تأثيره من ٥-٨ ساعات.

٣. الأنسولين العكر أو متوسط التأثير :

يبدأ تأثيره بعد ساعتين من الحقن ويبلغ الذروة بعد ٤-١٤ ساعة وينتهي تأثيره في الدم بعد حوالي ١٨-١٢ ساعة .

٤. الأنسولين طويل المفعول ويسمى جلارجين (Glargine):

وهو أنسولين مصنع طويل الأمد يستمر مفعولة لمدة ٢٤ ساعة ويؤخذ مرة واحدة يومياً وغالبا ما يستخدم للأطفال ويسمى أيضا لانتوس (Lantus)

العوامل التي تؤثر على امتصاص الأنسولين :

هناك عوامل عدة تؤثر على امتصاص الأنسولين من مكان حقنه إلى الدورة الدموية وبالتالي فإن هذه العوامل تؤثر مباشرة على استفادة المريض من جرعة الأنسولين التي يتناولها يومياً أهم هذه العوامل التالي :

١. مكان الحقن : إن مكان الحقن يؤثر على امتصاص الأنسولين من الجسم فقد وجد ان أسرع امتصاص يكون في منطقة البطن يليه الذراعين وأبطأ مكان منطقة الفخذ.
٢. الرياضة: تزيد من سرعة امتصاص الأنسولين من مكان الحقن خاصة لو بدأت الرياضة قبل مرور نصف ساعة على الحقن .
٣. تركيز الأنسولين : كلما كان الأنسولين مخففا أكثر فإن امتصاصه يكون أسرع.

٤. نوعية الأنسولين : قد يكون أنسولين سريع المفعول أو بطئ المفعول حسب حاجة المريض لذلك.

٥. استجابة الجسم للأنسولين : تختلف من شخص لآخر حسب طبيعة الجسم ومدى استجابته لهرمون الأنسولين .

الطرق الحديثة في علاج داء السكري :

مازال البحث متواصل منذ اكتشاف داء السكري إلى العصر الحاضر في إيجاد حلول علاجية تخفف على المرضى المعاناة وفي العصر الحديث الذي يتسم بالثورة المعلوماتية والتقنية وكثرة مراكز الأبحاث ظهرت طرق حديثة في علاج داء السكري منها ما أصبح متداول بين الناس ومنها مازال قيد الدراسة والتجريب للتأكد من سلامتها على المرضى.

ومن الطرق الحديثة في علاج داء السكري ظهور ما يسمى مضخة لأنسولين (Insulin pump) وهي عبارة عن جهاز اليكتروني صغير مغذى بحاسب آلي يوصل بجسم المريض بواسطة ليات رفيعة وإبر دقيقة تحت الجلد حيث يقوم الحاسب الآلي بضخ كميات محددة من الأنسولين حسب حاجة الجسم ومن المتوقع استعمال هذه المضخة سوف يزداد كثيراً في السنوات القليلة القادمة ، وتجري الأبحاث لتطوير مضخة صغيرة تزرع تحت الجلد في الجانب الأيسر من البطن وهي على شكل قرص صغير خفيف الوزن ، تضخ كمية معينة من الأنسولين على مدار الساعة ويمكن التحكم بها بواسطة جهاز تحكم خارجي عن بعد لضخ كميات أكثر من الأنسولين عند الحاجة .

ومن الطرق الحديثة التي مازالت قيد الدراسة والتجريب ما يعرف بتصنيع كبسولات الأنسولين يمكن أخذها عن طريق الفم ونظراً لان هرمون الأنسولين من الصعب أن يؤخذ عن طريق الفم لأنه سوف يتحلل ويهضم في المعدة والأمعاء قبل أن يصل إلى الدورة الدموية وعمل مفعوله لكن هناك محاولات من العلماء لتغليف الأنسولين في كبسولات تحميه من الهضم ، وإذا استطاع العلماء من إعطاء الأنسولين عن طريق الفم فإن ذلك سوف يكون فتحاً وكشفاً عظيماً .

كذلك من الطرق الحديثة المتبعة هي إعطاء الأنسولين نقط في الأنف وكانت هذه الطريقة ناجحة في تأثيرها على خفض نسبة السكر في الدم ولكن وجد فيما بعد أن لها مشاكل ومضاعفات كثيرة منها ان المريض يحتاج إلى هذه النقاط كل عدة ساعات وبكميات كبيرة لان الامتصاص من الأغشية المخاطية ليس كاملاً كذلك يحدث تهيج للأغشية المخاطية وتصبح محتقنة وملتهبة .

ولم ييأس الباحثين فقد طوروا جهازاً يمكنه أن يوصل الأنسولين على شكل رذاذ إلى داخل الشعب الهوائية في الرئتين عن طريق البخ تسمى هذه الطريقة إعطاء الأنسولين بالاستنشاق حيث يتم استنشاق الأنسولين عبر الفم إلى الرئتين ومن ثم إلى الجهاز الدوري ، وقد جربت هذه الطريقة ومازالت قيد الدراسة خوفاً من المضاعفات الناتجة والمؤثرة على الشعب الهوائية.

ومن الطرق الحديثة في علاج داء السكري هي زراعة البنكرياس حيث طرأ عليها تطوراً كبيراً في السنين الأخيرة ، حيث خرجت زراعة البنكرياس من طور التجارب إلى طور التطبيق العملي ، لكن هناك مشاكل عديدة تقف في وجه ذلك منها مشكلة الرفض حيث ان الجسم يرفض أي شئ غريب عنه لذلك يضطر المريض لأخذ علاجات تشغل وتضعف جهاز المناعة ، كذلك ظهرت مشكلة جديدة أمام الجراحين هي ان البنكرياس إلى جانب أنه غدة صماء تصنع الأنسولين هو أيضاً غدة هضمية تقوم بصناعة إنزيمات وعصارات قوية جداً تستطيع هضم الطعام والمواد البروتينية وعند زراعة البنكرياس اكتشف الجراحون ان هذه العصارة تبدأ بالظهور وتخرج من البنكرياس فتهضم وتهدم كل ما اشتغله الجراحون.

وقد توصل العلماء في العصر الحاضر إلى إمكانية زرع خلايا بيتا (Beta Cell's) المنتجة للأنسولين في جسم المريض حيث تأخذ من بنكرياس متبرع صحيح الجسم وتستغرق عملية الزرع حوالي نصف اليوم ويمكن أن تجرى باستخدام التخدير الموضعي وقد تمكن بعض العلماء من زراعة خلايا بيتا في الكبد عن طريق حقنها في الوريد ألبابي حيث تستقر في الكبد ثم تقوم بعملها. ومن الأساليب التي بدأت في الظهور في الأفق العلمي تطوير خلايا بيتا المفرزة للأنسولين باستخدام الهندسة الوراثية وبذلك يمكن للعلماء إن شاء الله من إنتاج كميات كافية من خلايا بيتا لزرعها في أجسام المصابين بالسكري. وهناك فريق آخر من العلماء يدرسون إمكانية حقن الخلايا الجذعية الرئيسة مع خلايا بيتا المأخوذتين من المتبرع ذاته وذلك بسبب الخاصية الموجودة في الخلايا الجذعية التي تمكن الجسم من تقبل الخلايا المزروعة وتقلل من احتمال رفضها وبالتالي تدميرها دون الحاجة لاستعمال الأدوية المضادة للرفض .

ومازالت الأبحاث تتواصل والجهود مستمرة من أجل تحقيق ما يخفف من معاناة الكثير من مرضى السكري.

داء السكري التجريبي: Experimental Diabetes

استحوذت أبحاث داء السكري على اهتمام الباحثين منذ أمد طويل ، ففي عام ١٨٨٩م كان فونج ميرنج ومنكويسكسي (Vonmering and Minkowski 1889) هما أول من استحدث داء السكري التجريبي باستئصال البنكرياس في الكلاب ، ثم توالت التجارب فيما بعد لنفس الغرض بعدة أساليب.

طرق استحداث داء السكري التجريبي :

١. الاستئصال المباشر للبنكرياس بما يحتويه من خلايا بيتا :

يعتبر الاستئصال المباشر للبنكرياس من أقدم الطرق المتبعة لإحداث داء السكري التجريبي حيث يتم عمل فتحة في جسم الحيوان ويتم استئصال غدة البنكرياس وقد تم تجريب هذه الطريقة في أنواع كثيرة من حيوانات التجارب (Allen,1913) وفي القطط (Homans,1914) وفي الخنازير (Lukens,1938) وفي القرود (Mirsky et al 1938) وفي العجول (Cook et al,1949) وفي الأرانب والجرذان (Migliorini and Chakoff,1962) وقد تراوحت نسبة الاستئصال للبنكرياس مابين ٨٠_٩٠% ، وتعتبر هذه الطريقة في الوقت الحاضر طريقة تقليدية وغير متبعة ويرجع السبب في ذلك إلى احتمال حدوث مضاعفات ناتجة عن العملية الجراحية التي تتم للحيوان كذلك فان عملية استئصال البنكرياس أو ربط الأوعية البنكرياسية يؤدي إلى تدخل عوامل أخرى لانعدام وظيفة إفرازات البنكرياس الأخرى بخلاف الأنسولين من هرمونات تلعب دوراً مهماً في عمليات الايض أو إنزيمات مهمة في عملية هضم المواد الغذائية.كذلك من الطرق المتبعة لإحداث السكري التجريبي ربط الأوعية البنكرياسية مع التعريض لعبء عال من الكربوهيدرات (Okamoto and Yomomoto,1954) هناك أيضا طريقة الإجهاد لخلايا بيتا بالتعريض المستمر لعبء عال من الجلوكوز (Dohan and Lukens,1948)

٢. المركبات الكيمائية المحدثة للسكري : Synthetic Chemical Compounds Diabetes

إن استعمال المواد الكيمائية المصنعة لإحداث السكري يعطي فرصة لدراسة مفصلة للأحداث الكيمائية الحيوية والهرمونية والتغيرات في الشكل والتركيب التي تحدث أثناء وبعد إحداث الداء السكري ، حيث تعمل هذه المركبات على الإصابة المباشرة لخلايا بيتا Beta cell . هناك العديد من العقاقير التي تحدث تلفاً في خلايا بيتا المفرزة للأنسولين الموجودة في

البنكرياس ، والعقارين الذين استخدما على نطاق واسع في مجال السكري التجريبي وأعطيا الأغلبية العظمى من البحث والدراسة هما عقار الالوكسان Alloxan الذي استعمل أول مرة عام ١٩٤٣م وعقار الاستربتوزوتوسين Streptozotocin الذي ستخدم أول مرة عام ١٩٦٣م .

و يعتبر الالوكسان و الاستربتوزوتوسين من المركبات المتخصصة في تدمير خلايا بيتا والتي إذا أعطيت بالجرعات المطلوبة تحدث داء السكري . ويعتمد مدى تأثير هذه المواد على العمر و الجنس ونوع الحيوان المعامل بها (Mordes and Rossini,1985) .

أ- أللوكسان : Alloxan (Mesoxalylurea)

Alloxan (2,4,5,6_tetraoxypyrimidine; 5,6_dioyuracil)($C_4H_2O_4N_2.H_2O$)

الالوكسان مركب عضوي مشتق من تأكسد حمض البوليك Uric Acid (Lenzen and Panten,1988) أول ما وصف من قبل Brugnatelli عام ١٨١٨ واطلق عليه Wöhler and Liebig مسمى الالوكسان Alloxan وفي عام ١٩٤٣م لاحظ Dunn ان للوكسان نشاط خاص بمرض داء السكري يمتاز اللوكسان بان الشكل النقي منه يتواجد في شكل بلورات بيضاء والتي تتحول إلى اللون الاقحواني عندما تتعرض للهواء، المحلول المائي منه لا لون له ولكنه يعطي لون اقحواني عندما يقع على البشرة (Merk Index,1976) وقد استخدم في العديد من أجناس الفقاريات كالأرانب والجرذان والكلاب والقطط والهامستر والماعز والقرود لإحداث السكري التجريبي بها بينما لم تتأثر كل من خنازير غينيا والدجاج (Daniel and Jeffrey,1981) وفي حين ظهرت فعاليته في الحمام فهي لم تحدث في حالة البوم (Bailey,1949).

ويعود تأثير مركب اللوكسان في إحداثه للسكري إلى تراكمه الاختياري في خلايا بيتا (Gorus et al.,1982) و إحداثه لتغيرات نسيجية بالبنكرياس حيث يؤدي إلى ضمور نواة خلايا بيتا واضمحلال الحبيبات بها (Bailey,1947) . ولم يقتصر تأثيره على خلايا بيتا وإنما يمتد ليشمل أنسجة الغدة النخامية وكذلك غدة قشرة الكظر (Sadovinkova and Fedotov,1979) ومن ثم يستخدم اللوكسان كأحد محدثات السكري التجريبي لتحضير نماذج من أجناس الحيوان المختلفة لفحص مستويات المكونات المصاحبة للسكري التجريبي والمذكورة بدراسة كل من :

Bailey and Bailey (1943) Nichols and Sheehan,(1952);Abe et al.(1998);Prince and Menon (1999) and Yildirim, et al., (1999)

.

وتكون الاستجابة لعقار اللوكسان ثلاثية المراحل تبدأ بزيادة مستوى الجلوكوز في الدم ويفترض ان يكون السبب هو الاستجابة للإجهاد أو التدخل في وظيفة خلايا بيتا ويلي ذلك انخفاض ملحوظ في مستوى جلوكوز الدم وربما يكون السبب في ذلك هو تدميره لنشاط خلايا بيتا وإطلاق الأنسولين ثم يعقب ذلك زيادة مستوى الجلوكوز بصورة دائمة نتيجة لتحطم خلايا بيتا، كما تمت ملاحظة درجات مختلفة من زيادة الجلوكوز في الدم بناء على الجرعة ونوع الحيوان وتتراوح هذه الدرجات بين الخفيفة والحادة (Porte and Halter,1981) .

وللأسف فإن جرعة الالوكسان اللازمة لتحطيم خلايا بيتا وإحداث داء السكري التجريبي أقل بدرجة طفيفة من الجرعة المميتة ، لذا فإنه يتحتم توخي الحذر لضمان أن الجرعة المعطاة تكون فعالة دون ان تؤدي إلى موت الحيوان .بالإضافة إلى ذلك فان الالوكسان يسبب أضرار سمية في بعض الأنسجة الأخرى خاصة الكليتين عندما يحقن بالجرعات المستخدمة لإتلاف خلايا بيتا ، كذلك بعض الأعضاء وبصفة خاصة الكبد (lenzen et al.1996) ، وان كانت هذه الآثار السمية لم توصف بدقة أو تكتب عنها تقارير وافية ، وعلى الرغم من هذه العوائق الواضحة فإن الالوكسان مازال هو أكثر السبل استخداماً لإحداث السكري التجريبي في حيوانات التجارب دون الحاجة إلى جراحة.

الشكل رقم (١) : يوضح التركيب الكيمائي للوكسان

ب- ستربتوزوتوسين : Streptozotocin

2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose ($C_8H_{15}N_3O_7$)

هو أحد مشتقات المضاد الحيوي *Streptomyces achromogenes* أول ما استخدم عام ١٩٥٦م كمضاد حيوي واسع النطاق (Lewis and Barbiers,1960) ويستعمل في معالجة الأورام السرطانية بأنسجة البنكرياس (Livingston and Carter,1970) وقد وردت تقارير تفيد انه يعمل كمضاد لتكاثر الكريات الدموية البيضاء المرضية Antileukemic (Evans et al.,1965) وعند استخدامه يجب توخي الحذر لأنه يعتبر مادة مسرطنه (Arison and Feudale,1967) وكان أول من استخدمه في إحداث السكري التجريبي في الكلاب والجرذان (Rakieten et al.1963) ويتميز ستربتوزوتوسين عن اللوكسان بأنه أكثر تخصصا في تأثيره حيث يختص بتلك الحبيبات الحاوية لجزئيات الأنسولين(Arison,et al. 1967) . وقد تباينت جرعات هذا المركب والمحدثة للسكري حتى في الجنس الواحد من الحيوان ولكن في أكثر من دراسة ، فقد ذكر Kiesel and Kolb) (1982 أن الجرعة كانت ٤٠ ملجم/كجم يوميا ولمدة خمسة أيام في الفئران . بينما كانت الجرعة للفئران أيضا ٤٠ ملجم/ كجم ولمرة واحدة محدثة للسكري التجريبي بها Chang,et) (al. 1978 كذلك في الهامستر كانت الجرعة المحدثة للسكري ١٢٥ملجم/ كجم ولمرة واحدة في دراسة (Connor,et al. 1978) ، بينما في دراسة أخرى كانت ٦٥ملجم/ كجم ولمرة واحده (Connor,et al 1981) .وتوالى استخدام هذا المركب في تحضير نماذج من أجناس الحيوان المختلفة المحدث بها السكري التجريبي بدراسة كل من :

Rakieten et al.(1963);Bushcard,and Jorgen,(1978);Kormon et. al.(1982);Dallaglio, et. al. (1983) El_Husseini, et al. (1985) El_Allawy, et. al.(1987)Abdel_Aziz,(1992),Knuuttila et. al.(2000) and Prasad, et. al.(2000)

ترجع سمية الاستربتوزوتوسين إلى ارتباط عمل هذه المادة بانخفاض مستوى مركب NAD داخل خلايا بيتا وذلك بواسطة الإقلال من تصنيعه وزيادة هدمه Gunnarson et) (al.,1974 ، وتمتلك خلايا بيتا القدرة على تجميع مادة الاستربتوزوتوسين داخلها (Johansson and Tjalv,1978) حيث أن اتحاد الاستربتوزوتوسين بجدار الخلية هو غالباً الخطوة الأولى المحتملة في عملية إحداث المرض . وقد فسر كثير من الباحثين آلية عمل الاستربتوزوتوسين حيث كان هناك اقتراح بأن جزئ الجلوكوز المرتبط بالمركب هو الذي يزيد

من دخول هذه المادة إلى خلايا بيتا حيث يتم تركيز الأثر السام للجزء الآخر من المركب وهو النيتروزيوريا ، وقد أثبتت التجارب أن إزالة جزئ الجلوكوز من الاستربتوزوتوسين يجعله اقل سمية لخلايا بيتا بالتحديد (Dulin and Soret,1977) ، بينما لوحظ أن الالفا انومير ∝ anomer_ لجزئ الجلوكوز أمين يجعل المركب أكثر سمية للخلية عن بيتا انومير وهذا يشير إلى أن الأثر السام يتم نتيجة التعرف على هذه المادة بواسطة بعض المستقبلات المتخصصة والموجودة على خلايا بيتا (Rossini et al.,1977) وهذا قد يكشف سر تخصص الاستربتوزوتوسين بخلايا بيتا .

Figure 2. Structure of streptozotocin (Weiss,1982).
والشكل رقم (٢) : يوضح التركيب الكيمائي للاستربتوزوتوسين

جمع اوكاموتو ومعاونيه أدلة وبراهين واقترحوا نموذجاً لميكانيكية عمل الاستربتوزوتوسين نال قبولاً متزايداً وعرف بنموذج أوكاموتو Okamoto Model ويفترض هذا النموذج ان تجزئة الحمض النووي DNA في نواة خلايا بيتا يلعب دوراً مهماً في حدوث الداء السكري (Okamoto,1985) . وقد تم عزل جزر لانجرهانس من بنكرياس الجرذ في الزجاج *In vitro* وتبين ان الاستربتوزوتوسين والالوكسان حثا على توليد فوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2 (Takasu et al.,1989) ويبدو ان هذه النتائج تدعم رأي اوكاموتو بان الالوكسان و الاستربتوزوتوسين تحثان الداء السكري بتوليد فوق أكسيد الهيدروجين وتجزئة DNA مما يؤدي إلى تدمير خلايا بيتا.

أهداف الدراسة :

١. يهدف البحث إلى مقارنة تأثير ستربتوزوتوسين و اللوكسان كمحدثات للسكري التجريبي في ذكور وإناث الجرذان.

٢. يهدف البحث إلى دراسة تأثير الاستربتوزوتوسين و اللوكسان و مضاعفات السكري على وظائف أعضاء الكبد والكليتين.

٣. مقارنة تأثير ستربتوزوتوسين و اللوكسان على الذكور والإناث في الجرذان.

الفصل الثاني

المواد والطرق المستخدمة

Materials and Methods

المواد والطرق المستخدمة

Materials and Methods

الأجهزة المستخدمة:

1. **جهاز المطياف الضوئي:** Spectrophotometer

UV\visible Spectrophotometer موديل 00_2106_80 من إنتاج شركة Pharmacia Biotech ، Cambridge, England

2. **جهاز قياس الأسموزية:** Osmometer

Osmometer Type 13 من إنتاج شركة Roebling ، Berlin, Germany

المواد الكيمائية :

المركبات المحدثة لداء السكري التجريبي :

1 . مركب الاستربتوزوتوسين : Streptozotocin

2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose

وهو مسحوق مبلمر من إنتاج شركة Upjohn الامريكية صيغته الكيمائية ($C_8H_{15}N_3O_7$) و وزنه الجزئي (265.2) وهو بودرة بيضاء ، وقد تم حفظه عند درجة ٠-٤ ْم قبل واثناء الاستعمال للحفاظ على صلاحيتها

2 . مركب اللوكسان : Alloxan

Alloxan (2,4,5,6_tetraoxypyrimidine; 5,6_dioyuracil)

وهو مسحوق مبلمر من إنتاج شركة Winlab البريطانية ، صيغته الكيمائية ($C_4H_2O_4N_2.H_2O$) وزنه الجزئي (160.1) وهو بودرة بيضاء احادي الماء ، وقد تم حفظه عند درجة ٨-٤ ْم قبل واثناء الاستعمال للحفاظ على صلاحيتها .

محاليل Vehicle:

١. **المحلول الفسيولوجي** : Physiological Saline

محلول فسيولوجي ملحي تركيزه ٠,٩% تم تحضيره بإذابة ٠,٩ جم كلوريد صوديوم في ١٠٠ مل ماء مقطر وقد استخدم كمذيب لمادة الالوكسان .

٢. **محلول منظم الفوسفات :** Phosphate Buffer

محلول يحتوي على حمض الستريك pH4.5 (citric acid) 1 M يستخدم لإذابة الاستربتوزوتوسين.

حيوانات التجارب : Experimental Animals

استخدمت في هذه التجربة ٢٠٠جرذ من ذكور وإناث الجرذان البيضاء المعملية *(Rattus norvegicus)* Albino Rats البالغة والتي تتراوح أوزانها ٢٥٠_ ٣٥٠ جم أعمارها ٦ – ٧ اشهر ، ولقد أحضرت من بيت الحيوان بكلية الصيدلة التابعة لجامعة الملك سعود وقد بلغ عدد الحيوانات المستخدمة في هذه التجربة ٢٠٠ حيوان وضعت في مكان جيد التهوية وذو حرارة مناسبة وقدم لها التغذية و الإضأة المناسبة (١٠ ساعات) وحتى تستطيع الحيوانات التكيف مع البيئة الجديدة فقد روعي ان تترك لمدة أسبوع قبل بدء التجربة .

تم تقسيمها إلى ثلاث مجموعات رئيسة كالتالي: جدول رقم (٢)

أ – المجموعة المعاملة بمركب ستربتوزوتوسين (STZ) :

٨٠ جرذاً نصفهم من الذكور والآخر من الإناث يتم تقسيمهم على أربع مجموعات فرعية (٢٠ جرذ لكل مجموعة) :

١. مجموعة ذكور تعامل بالحقن في التجويف البريتوني (Intraperitoneally) بجرعة ٤٠ ملجم/كجم من وزن الجسم من مركب STZ .

٢. مجموعة ذكور معاملة فقط بالمادة المذيبة لمركب STZ (أي Vehicle وهي منظم الفوسفات) وهي المجموعة الضابطة للمجموعة ١ .

٣. مجموعة إناث معاملة بمركب STZ وبنفس أسلوب ما تم في المجموعة ١.

٤. مجموعة إناث معاملة بمنظم الفوسفات (Vehicle) .

ب – المجموعة المعاملة بمركب أللوكسان (ALX) :

٨٠ جرذاً نصفهم من الذكور والآخر من الإناث يتم تقسيمهم على أربع مجموعات فرعية (٢٠ جرذ لكل مجموعة) :

١. مجموعة ذكور تعامل بالحقن في التجويف البريتوني (Intraperitoneally) بجرعة ١٥٠ ملجم/كجم من وزن الجسم.

٢. مجموعة ذكور معاملة فقط بالـ (Vehicle) وهو المحلول الملحي ، وتعتبر المجموعة الضابطة للمجموعة (ب-١) .

٣. مجموعة إناث معاملة باللوكسان حيث كانت الجرعة ١٤٠ ملجم/كجم من وزن الجسم .

٤. مجموعة إناث معاملة بالمحلول الملحي (كلوريد الصوديوم).

ج – المجموعة الضابطة لجميع مجموعات الدراسة :

٤٠ جرذاً نصفهم من الذكور والآخر من الإناث وزعت على مجموعتين فرعيتين(٢٠ جرذ لكل مجموعة):

١. مجموعة ذكور غير معاملة على الإطلاق، وتعتبر هي المجموعة الضابطة لجميع مجموعات الذكور في هذه الدراسة وتعرف بـ Normal Blank Control Group .

٢. مجموعة إناث غير معاملة على الإطلاق ، وتعتبر هي المجموعة الضابطة لجميع مجموعات الإناث في هذه الدراسة وتعرف بنفس المسمى كما في (١- ج).

يتم تغذية جميع حيوانات هذه الدراسة بالغذاء والماء وبطريقة حره (Ad libitum) .

تحديد الجرعة المستخدمة:

لقد تم تجريب عدة جرعات على ضوء الدراسات السابقة بداية من ٢٠٠ملجم/كجم في ALX و ١٠٠ملجم/كجم في STZ كان الهدف منها هو الوصول إلى الجرعة المناسبة التي تحدث ارتفاع دائم في تركيز الجلوكوز في الدم وتبقى الحيوانات على قيد الحياة لفترة طويلة.

وقد استمر ذلك ما يقارب أربعة أشهر من العمل والتجريب خلصنا في الأخير إلى التالي:

- اللوكسان وجدنا إن الجرعة ١٤٠ ملجم/كجم من وزن الجسم للإناث والجرعة ١٥٠ملجم/كجم للذكور مناسبة .
- الاستربتوزوتوسين وجدنا إن الجرعة ٤٠ ملجم/كجم من وزن الجسم مناسبة للذكور والإناث.

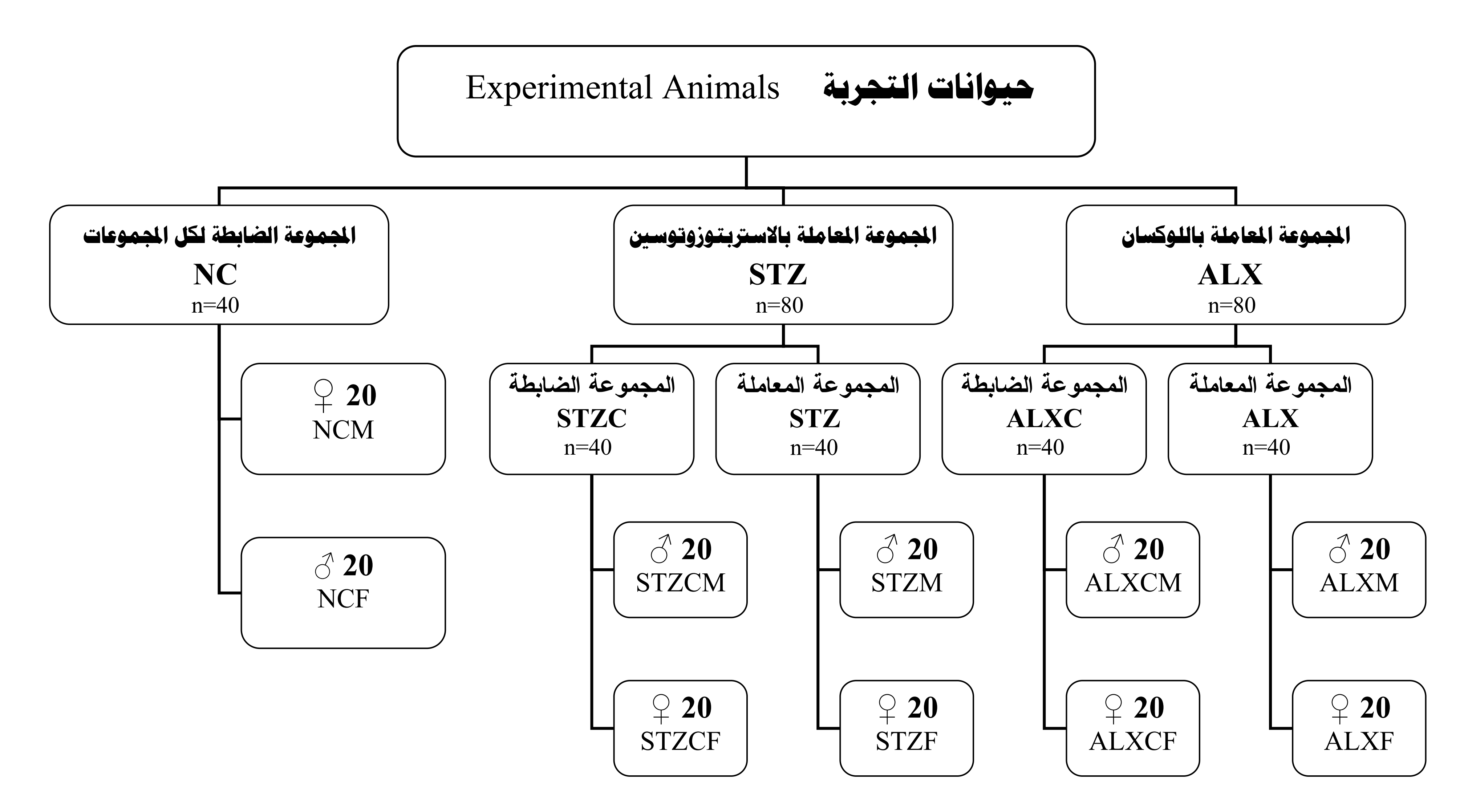
جدول: (٣) يوضح تقسيم حيوانات التجربة

المجموعة	المركب المعاملة به	الجرعة ملجم/كجم	الجنس	العدد	اختصار للمجموعة
أ	معاملة بمركب ستربتوزوتوسين	٤٠	♂	٢٠	STZM
		٤٠	♀	٢٠	STZF
	المجموعة الضابطة معاملة بمنظم الفوسفات		♂	٢٠	STZCM
			♀	٢٠	STZCF
ب	معاملة بمركب أللوكسان	١٥٠	♂	٢٠	ALXM
		١٤٠	♀	٢٠	ALXF
	المجموعة الضابطة معاملة محلول كلوريد الصوديوم		♂	٢٠	ALXCM
			♀	٢٠	ALXCF
ج	المجموعة الضابطة لجميع مجموعات الدراسة		♂	٢٠	NCM
			♀	٢٠	NCF
			المجموع	٢٠٠	

Key words:

STZM : Streptozotocin Male
STZF : Streptozotocin Female
STZCM : Streptozotocin Control Male
STZCF : Streptozotocin Control Female
ALXM : Alloxan Male
ALXF : Alloxan Female
ALXCM : Alloxan Control Male
ALXCF : Alloxan Control Female
NCM : Normal Control Male
NCF : Normal Control Female

شكل رقم (٣): يوضح تقسيم حيوانات التجربة



جمع العينات :

- ***جمع عينات البول :***

يتم جمع عينات البول من حيوانات التجارب كل أسبوع لعمل الكشف ألوصفي والكمي لكل من الأسيتون Acetone و الجلوكوز Glucose وذلك باستخدام الشرائط Strips الخاصة بذلك المصنعة من شركة Teco Diagnostics يجمع البول في وعاء نظيف ويتم إجراء الاختبار في اقرب وقت ممكن ، ولم يوضع البول في جهاز الطرد المركزي ، ولم يستخدم مواد حافظة للبول .

تتم عملية الجمع بمسك الحيوان من منطقة الظهر وإخراجه من القفص ثم يتم الضغط على المثانة مباشرة بواسطة كأس صغير الحجم.

- ***جمع الدم غير المتجلط:***

يتم جمع عينات الدم بطريقة الوخز (Riley,1960) وذلك من الحجرة العينية Orbital sinus والتي تعتبر منطقة غنية بالشعيرات الدموية وذلك بواسطة أنابيب شعرية دقيقة خاصة لسحب الدم مبطنة بمادة الهيبارين Heparin لمنع التجلط .
يجمع الدم في أنابيب تحتوي على مادة مانعة للتجلط EDTA وذلك لقياس Glycosylated Haemoglobin باستعمال الكواشف الجاهزة Kits الخاصة به من إنتاج شركة Teco Diagnostics مع مراعاة تصويم الحيوانات قبل الجمع بساعتين على الأقل.

- ***جمع الدم المتجلط :***

تم جمع الدم في أنابيب طرد مركزي لا تحتوي على مادة مانعة للتجلط لكي يتجلط الدم بداخلها ويسهل الحصول على المصل Serum بعد ان تعرض لعملية الطرد مركزي (Hawk et al.;1954 and Bauer et al.; 1968) يتم تجميع المصل في زجاجيات مرقمة وحفظها مجمدة إلى حين استخدامها في القياسات المختلفة مع مراعاة تصويم الحيوانات قبل الجمع بساعتين على الأقل.

القياسات المراد الكشف عنها في بول ودم حيوانات التجربة :

- **اولاً : مكونات في البول :**

سيتم الكشف ألوصفي والكمي لكل من :

1. **الجلكوز** Glucose
2. **الأسيتون** . Acetone

وذلك باستخدام الشرائط Strips الخاصة بذلك .

- **ثانياً: مكونات في الدم غير المتجلط :** Whole Blood

سيتم قياس : الهيموجلوبين المتسكر **Glycosylated haemoglobin** باستعمال مجموعة الكواشف الجاهزة (Kit) الخاصة به .

- **ثالثاً: مكونات في سيرم الدم :**

1. **الجلكوز** Glucose
2. **المحتوى الكلي للدهون** Total lipids
3. **إنزيم** AST / GOT
4. **إنزيم** ALT/ GPT
5. **اليوريا** Urea
6. **الكرياتنين** Creatinin
7. **البيكربونات** Bicarbonate
8. **الأسيتون** . Acetone
9. **الاسموزية** Osmolality

سيتم قياس هذه المكونات (١-٧) بواسطة مجموعات الكواشف الجاهزة (Kits) الخاصة بهم ، و Acetone سيتم تقديره بالكواشف المحضرة معمليا لدينا طبقاً لطريقة (Nadeau,1952) . بينما يقاس الاسموزية Osmolality مباشرة بالجهاز المخصص لذلك .

أولاً: قياس مكونات البول:

تقدير الجلوكوز والأسيتون في البول :

Determination of Glucose and Acetone in urea

تم تقدير الجلوكوز والأسيتون في بول حيوانات التجارب باستخدام شرائط Strips من إنتاج شركة Teco Diagnostics . الشرائط المستخدمة للكشف عن البول عبارة عن شرائط بلاستيكية قوية تحتوي على مناطق تفاعلات مختلفة ، وهي تعطي اختبارات للجلوكوز،الأسيتون،الكثافة النوعية،الأس الهيدروجيني PH،وكشف البروتين في البول ، نتائج الاختبارات قد تعطي معلومات تختص بحالة ايض الكربوهيدرات و وظائف الكلى و التوازن بين الحمض والقاعدة ، الشرائط تأتي ومعها مادة مجففة في علبة بلاستيكية يسهل فتحها، وكل شريط مسطر وجاهز للاستخدام بمجرد إزالته من العلبة، يتحصل على النتائج بالمقارنة المباشرة بين الشريط المستخدم مع الألوان المطبوعة على علامة العلبة ،أهم ما يميز هذه الطريقة انه ليس هناك حاجة لحسابات أو استخدام أدوات مخبرية.

أساس التجربة : Principle

الجلوكوز Glucose :

هذا الاختبار يعتمد أساسا على تفاعل إنزيمين متتالين الإنزيم الأول أنزيم مؤكسد الجلوكوز Glucose oxidase والذي يحفز تكوين حمض الجلوكونيك Gluconic Acid وفوق أكسيد الهيدروجين في أكسدة الجلوكوز. والإنزيم الثاني هو إنزيم البيروكسيد Peroxidase يحفز تفاعل فوق أكسيد الهيدروجين مع كروموقين يوديد البوتاسيوم ليؤكسد الكروموقين إلى ألوان تتراوح من ازرق- اخضر إلى بني مخضر و بني الداكن .

الكيتون Ketone :

يعتمد هذا الاختبار أساسا على تفاعل حمض الاسيتواستيك Acietoacetic مع نتروبروسيد الصوديوم في وسط قلوي.

طريقة اجراء الاختبار: Procedure

١. تم اخذ من العلبة العدد الكافي من الشرائط Streps للاستخدام في الحال ثم احكم إغلاق العلبة .
٢. تم وضع المساحات المحتوية على المواد الفعالة في الشريط كاملة في البول .
٣. تم اخرج الشريط في الحال لكي يتجنب إذابة المواد الفعالة.
٤. وضع الشريط طولياً على ورق نشاف حتى تتم الإزالة الكلية للبول الزائد.
٥. قورن كل منطقة فعالة مع الألوان المقابلة لها على كرت الألوان وأقرا في الوقت المحدد (١-٢ دقيقة).
٦. نحصل على النتائج عن طريق المقارنة المباشرة مع ألوان الكرت المطبوعه على العلبة.

ثانياً : **قياس مكونات الدم غير المتجلط** : Whole Blood

تقدير الهيموجلوبين المتسكر في الدم:

Determination of Glycohemoglobin in Whole Blood

تم تقدير الهيموجلوبين المتسكر (Glycohemoglobin) في الدم باستخدام الكواشف الجاهزة والتي تم شراؤها من شركة (Teco Diagnostics) .

أساس التجربة : Principle

عند عمل تحلل للدم بواسطة الرج جيدا و يخلط باستمرار لمدة خمس دقائق في الأنبوب الخاص Reesin

خلال هذه الفترة يتم ارتباط HbAo مع Reesin ثم يعمل فصل بواسطة مرشح لفصل المحلول العلوي والذي يحتوي على الهيموجلوبين المتسكر ، يتم التعرف على نسبته عن طريق قياس الامتصاصية عند 415 nm لجزء الهيموجلوبين المتسكر والهيموجلوبين الكلي .

مكونات الكواشف : Reagents

1. Resin reagent: 8 mg\ml Cation-exchange Resin buffered at pH 6.9
2. Lysing reagent: 10 mM potassium Cyanid, surfactant added
3. Glycohemoglobin Standard : 10% Glycohemoglobin

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

A. تحضير الهيم المتحلل Hemolysate:

١. تــم نقــل500µl مــن كاشــف ال Lysing فــي أنابيــب مصــنفة كالتــالي Sample,Blank,Standard.

٢. تم وضع 100µl من عينة الدم الممزوجة جيداً ، والمحلول القياسي ، والبلانك

٣. ثم ترك الخليط ليستقر لمدة خمس دقائق.

B. تحضير الجلايكوهيموجلوبين:

١. يتم تقل 3ml من رايسن مبادل كايتوني للجلايكوهيموجلوبين في أنابيب زجاجية خاصة تكون معلمة Sample,Blank,Standard

٢. ثم أضيف 100ml من الهيم المتحلل في الخطوة A

٣. ثم يوضع انبوب الترشيح في الانابيب .

٤. يوضع الانبوب على الهزاز ويخلط باستمرار لمدة خمس دقائق .

٥. يخرج الانبوب من الهزاز ثم يفصل الجزء العلوي من السائل في انابيب جديده نظيفة.

٦. يتم قياس الامتصاصية بواسطة جهاز الاسبكترفيتوميتر عند طول موجي 415nm بعد ان يصفر الجهاز بواسطة ماء مقطر .

C. جزء الهيموجلوبين الكلي:

١. تــم نقــل 5ml مــن المــاء المقطــر الــى انابيــب معلمــة كالتــالي : Sample,Blank,Standard

٢. وضع 20 µl من الهيم المتحلل (من الخطوة A) في انبوبة العينة .

٣. يتم قياس الامتصاصية بواسطة جهاز الاسبكترفيتوميتر عند طول موجي 415nm بعد ان يصفر الجهاز بواسطة ماء مقطر .

Calculation الحسابات:

% Glyco.(unknown)=R(unknown)/R(standard) × Standard conc.

R(unknown)=Ratio(unknown)=Abs. of Glyco.(unknown)/Abs. of total Hb.(unknown)

R(Standard)= Ratio(Standard)= Abs. of Glyco.(Standard)/Abs. of total Hb.(Standard)

ثالثاً: قياس مكونات في سيرم الدم :

١. تقدير مستوى الجلوكوز : Determination of Glucose

تم تقدير الجلوكوز في السيرم باستخدام الكواشف الجاهزة (kits) المصنعة من قبل شركة Biomerieux

أساس التجربة : Principle

تم تقدير الجلوكوز الموجود في العينة حسب التفاعل الأتي :

$$\text{Glucose} \xrightarrow{\text{glucose oxidase}} \text{gluconic acid} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{phenol} + \text{amino-4-antipyrin} \xrightarrow{\text{peroxidase}} \text{quinoneimine} + 4H_2O$$

مكونات الكواشف : Reagent

Phosphate buffer pH 6.5 محلول منظم الفوسفات	225 mmol/l
Amino-4-antipyrin مضاد البيورين الاميني	0.3 mmol/
Phenol الفينول	8.5 mmol/l
EDTA مانع تجلط ادتا	5 mmol/l
Peroxidase إنزيم البيروكسيد	≥ 300 u/l
Glucose oxidase إنزيم مؤكسد الجلوكوز	≥ 10 000 u/l

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

لقدم تم إتباع الخطوات التالية:

	Blank	Standard	Sample
Standard	-	10 ul	-
Sample	-	-	10 ul
Reagent	1 ml	1 ml	1 ml

ثم خلطت المواد المتفاعلة جيداً ثم حضنت لمدة عشر دقائق عند حرارة ٣٧مْ ثم تم قياس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 505 nm .

الحسابات: Calculation

Glucose in sample =(A sample / A standard) × n

n=concentration of standard in mmol/l (or g/l)

١. تقدير المحتوى الكلي للدهون في المصل :

Determination of Total Lipids

تم تقدير مجموع الدهون في السيرم باستخدام الكواشف الجاهزة (kits) المصنعة من قبل شركة FAR s.r.l.

أساس التجربة : Principle

المحتوى الكلي للدهون في المصل بعد معالجته مع حمض الكبريتيك وإضافة حمض الفوسفوريك وكاشف الفنيلين يعطي لون وردي كثافته تتناسب مع تركيز الدهون.

مكونات الكواشف : Reagent

Reagent 1:

Vanilline 7.8 mmol/L فانيللين

Phosphoric acid 12 mmol/L حمض الفسفور

STANDARD:

Cholesterol 800 mg/L كلسترول

طريقة اجراء الاختبار: Procedure

تم إتباع الخطوات الموضحة في الجدول التالي:

S: Sample, ST: Standard

	S	ST
Sulphuric acid (d=1.84)	2500µl	2500µl
Starndard	----	100µl
Sample	100µl	---

ثم خلطت الأنابيب جيداً وبرفق ثم وضعت في حمام مائي ١٠٠ْم لمدة ١٠ دقائق ثم بردت الى درجة حرارة الغرفة.

	B/R	S	ST
Reagent 1	2500µl	2500µl	2500µl
Standard lipo-sulph. Mixture	----	----	100µl
Sample lipo-sulph. Mixture	---	100µl	---
Sulphuric acid (d=1.84)	100µl	---	---

ثم خلطت الأنابيب جيداً عند درجة حرارة ٢٠-٢٥ْم لمدة ٢٠ دقيقة ثم تم قياس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 520 nm .

الحسابات: Calculation

Total Lipids in Sample = (A sample / A standard) × 800

mg/dl lipids

٣. تقدير إنزيم (GOT/AST):

Determination of Glutamic Oxaloacetic Transaminase

تم قياس نشاط إنزيم (GOT) في المصل باستخدام الكواشف الجاهزة والتي تم شراؤها من شركة بيوميركس (Biomerieux) .

أساس التجربة : Principle

يعتمد تقدير نشاط إنزيم GOT حسب التفاعل التالي :

$$\text{L-asparate} + \alpha\ \text{Ketoglutarate} \xrightarrow{\text{GOT}} \text{oxaloacetate} + \text{L-glutamate}$$

$$\text{Oxaloacetate} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{MDH}} \text{L-malate} + NAD^+$$

GOT = glutamate oxaloacetate transaminase

MDH = malate dehydrogenase.

مكونات الكواشف : Reagent

Reagent 1 Aspartic acid	Tris buffer pH7.8 L-aspartate NaN_3	80mmol/1 200mmol/1 1g/1
Reagent 2 Enzymes- Coenzyme	α Ketoglutarate NADH MDH LDH	12mmol/1 0.18 mmol/1 ≥500 U/1 ≥1200 U/l

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

- لقد تم خلط الكاشف المعد لذلك ثم وضع 1 ml في أنابيب الاختبار.
- تم إضافة 100µl من العينة ، ثم خلطت جيداً لمدة دقيقة ، ثم تم قياس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 340 nm .
- ثم تم تسجل متوسط النقص في القراءات كل دقيقة لمدة ثلاث دقائق.

الحسابات: Calculation

$$\text{GOT in Sample} = n \times 1746$$

n : متوسط النقص في القراءات كل دقيقة لمدة ثلاث دقائق

٣. تقدير إنزيم (GPT/ALT):

Determination of Glutamic pyruvate Transaminase

تم قياس نشاط إنزيم (GPT) في المصل باستخدام الكواشف الجاهزة والتي تم شراؤها من شركة بيوميركس (Biomerieux) .

أساس التجربة : Principle

يعتمد تقدير نشاط إنزيم GPT حسب التفاعل التالي :

$$\text{L-alanine} + \alpha\ \text{Ketoglutarate} \xrightarrow{\text{GPT}} \text{pyruvate} + \text{L-glutamate}$$

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^{+} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{L-lactate} + NAD^{+}$$

GPT = glutamate pyruvate transaminase

LDH = lacate dehydrogenase

مكونات الكواشف : Reagents

Reagent 1 L-alanine	Tris buffer pH7.5 L-alanine NaN_3	100mmol/1 500mmol/1 1g/1
Reagent 2 Enzymes-Coenzyme	α Ketoglutarate NADH LDH	15mmol/1 0.18 mmol/1 ≥1200 U/1

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

– تم خلط الكاشف المعد لذلك ثم ضع 1 ml في أنابيب الاختبار.
– تم إضافة 100µl من العينة ، اخلط جيداً لمدة دقيقة ، ثم يقاس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 340 nm .
– ثم سجلت متوسط النقص في القراءات كل دقيقة لمدة ثلاث دقائق.

الحسابات: Calculation

$$\text{GPT in Sample} = n \times 1746$$

n : متوسط النقص في القراءات كل دقيقة لمدة ثلاث دقائق

4. تقدير اليوريا في المصل: Determination of Urea

تم التقدير الإنزيمي لليوريا (Urea) في المصل باستخدام الكواشف الجاهزة والتي تم شراؤها من شركة بيوميركس (Biomerieux) .

أساس التجربة : Principle

التقدير الانزيمي لليوريا حسب التفاعل التالي :

$$\text{Urea} + H_2O \xrightarrow{\text{Urease}} 2\,NH_3 + CO_2$$

في الوسط القلوي تتفاعل ايونات الامونيوم مع السليسلات وهيبيوكلوريت لتعطي مركب اخضر اللون

مكونات الكواشف : Reagents

Reagent 1 Standard	Urea 8.33 mmol/l Or 0.5 g/l
Reagent 2 Enzyme	Ureas ≥ 5.000U/l
Reagent 3	Phosphate buffer pH8 40mmol/l

Color reagent	Sodium salicylate Sodium nitrorusside EDTA	52 mmol/l 2.83 mmol/l 1mmol/l
Reagent 4 Alkaline reagent	Sodium carbonate Sodium hypochlorite	83 mmol/l 3.75 mmol/l

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

أضف الكاشف ٢ إلى عبوة الكاشف ٣ ثم خلطت جيداً

	Reagent blank	Standard	Sample
Standard Sample Working solution (R2+R3)	- - 1ml	10µl - 1 ml	- 10µl 1 ml
ثم هز الأنابيب وضعها في الحاضن عند درجة حرارة 37C لمدة ٣ دقائق أو عند درجة حرارة ٢٠-٢٥ لمدة ١٠ دقائق			
Reagent 4	200µl	200µl	200µl
ثم هز الأنابيب وضعها في الحاضن عند درجة حرارة 37C لمدة ٣ دقائق أو عند درجة حرارة ٢٠-٢٥ لمدة ١٠ دقائق			

ثم تم قياس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 580 nm .

الحسابات: Calculation

$$\text{Urea in Sample} = (\text{A sample} / \text{A standard}) \times n$$

n : تركيز العياري

٥. **تقدير الكرياتنين في المصل** : Determination of Creatinine

تم تقدير الكرياتنين (Creatinine) في المصل باستخدام الكواشف الجاهزة والتي تم شراؤها من شركة بيوميركس (Biomerieux) .

أساس التجربة : Principle

التقدير الحركي للكرياتنين بدون نزع البروتين ان المعقد المتكون بين الكرياتنين وحمض البكريك في وسط قاعدي يمكن قياسه خلال دقيقة واحدة

مكونات الكواشف : Reagent

Reagent1 Standard	Creatinine 132.6µmol/1 (15mg/l-1.5mg/100ml)
Reagent 2 Color reagent	Picric acid 8.8 mol/l
Reagent 3 Alkaline Reagent	Sodium hydroxide 0.4 mol/l Sodium phosphate 50 mmol/l

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

- لقد تم تحضير محلول العمل بإضافة ١ حجم من الكاشف١(العياري) إلى ١ حجم من الكاشف ٢ (حمض البكريك).
- ثم وضعت في أنابيب الاختبار 1 ml من محلول العمل.
- ثم تم إضافة 100µl من الكاشف ١ او العينة .
- بعدها تم الخلط جيدا ثم يقاس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 505 nm وسجلت القراءات بين زمنين بعد ٢٠ ثانية وبعد ٨٠ ثانية .

الحسابات: Calculation

$$\text{Creatinine in Sample} = (\triangle A \text{ sample} / \triangle A \text{ standard}) \times n$$

$$n = 15$$

٦. تقدير البيكربونات في المصل :

Determination of Bicarbonate in Serum

تم التقدير البيكربونات (Bicarbonate) في المصل باستخدام الكواشف الجاهزة والتي تم شراؤها من شركة (Randoux) .

Principle : أساس التجربة

$$Phosphoenolpyruvate + HCO_3 \xrightarrow{PEPC} oxaloacetate + H_2PO_4$$

$$Oxaloacetate + NADH + H^- \xrightarrow{MDH} matate + NAD^-$$

التناقص في الامتصاص اللوني عند طول موجي 360 nm بسبب أكسدة NADH يتناسب مع تركيز البيكربونات في العينة .

Reagents : مكونات الكواشف

1. Buffer

Tris buffer	25mmol/l,pH6.5

2. CO_2 Reagent

Phosphoenolpyruvate (PEP)	6.3 mmol/l
NADH	1.2 mmol/l
Phosphoenolpyruvate Carboxylase (PEPC)	200 U/l
Malate Dehydrogenase (MDH)	≥600 U/l
Mg^{2+}	8.5 mmol/l

3. Standard 25 mmol/l

Procedure :طريقة إجراء الاختبار

لقد تم إتباع الخطوات الموضحة في الجدول التالي :

	Test	Blank	Standard
Sample	10μl	---	---
Redistilled H_2O	----	10μl	---
Standard	---	---	10μl
Reagent	1000μl	1000μl	1000μl

توضع في حاضن عند درجة حرارة ٣٧ْم لمدة ٥ دقائق ثم يقاس الامتصاص بواسطة جهاز قياس المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول الموجة 380 nm .

Calculation :الحسابات

Δ A sample = A blank – A sample

Total CO_2 = (Δ A sample/Δ A standard) × Standard conc.

(mmol/l)

٧. تقدير الأسيتون في المصل : Determination of Acetone in Serum

تم تقدير الأسيتون (Acetone) في المصل معمليا باستخدام طريقة ناديو (Method of Nadeau)

Principle : أساس التجربة

الأستون المتكون مسبقاً والأستون المشتق من حمض الاسيتواستيك والذي تم إزالة الكاربوكسيل عنه عند حرارة الاختبار يتم تقطيرها حرارياً عند ٥٠-٥٥ مْ في الفانيلين القلوي يتكون الفانيتال أستون أو ثنائي الفانيتال أستون حسب التفاعل التالي :

CHO, OCH3, OH + CH3–C(=O)–CH3 → HC=CHC(=O)CH3, OCH3, OH + H_2O

Vanillin Vanillalacetone

Reagent : مكونات الكواشف

Vanillin Reagent, 2% in 4 N KOH.

Stock Acetone Standard, 1.0 g/liter. Dilute 1.26 ml reagent grade acetone to 1 liter with water .1 ml=1 mg acetone.

Dilute Acetone Standard. Dilute stock 1:20 with water. 1 m l = 0.05 mg acetone

طريقة إجراء الاختبار: Procedure

١. وضع ٢ مل من كاشف فانيللين في قيعان الفلاسكات Standard,Sample,Blank .
٢. أضيف ٠,٢ مل من السيرم إلى فلاسك العينه . و ٠,٢ مل من الأسيتون المخفف إلى الاستندر و٠,٢ مل من الماء إلى فلاسك البلانك .
٣. احكم غطاء الفلاسكات جيدا وامسكها بحرص وضعها في حمام مائي ٥٠-٥٥ م لمدة ٦٠ دقيقة.
٤. ثم تم إخراج الفلاسكات من الحمام المائي وبردها في درجة حرارة الغرفة وأضف ٣ مل من الماء الى كل فلاسك ، اخلطها جيدا ثم اقرأ بواسطة جهاز قياس شدة الضوء عند الطول الموجي 415 nm.

الحسابات: Calculation

Acetone in serum = (A sample/ A standard)× 5 mg/100 mgl

تقدير الأسموزية في المصل: Determination of Osmolality in Serum

تم استخدام جهاز Osmometer لتقدير الأسموزية بالمصل .

التحليل الإحصائي :

تم تحليل البيانات المتحصل عليها عن طريق استخدام برنامج GraphPad (GraphPad software,1998) باستعمال الحاسب الآلي وقدرت معنوية الفروق بين الحيوانات المعاملة باللوكسان والمعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة لها باستخدام اختبار (ANOVA).

الفصل الثالث

النتائج

Results

النتـــائج

Results

أظهـرت الدراسـة الحاليـة النتـائج التاليـة فيمـا يتعلـق بمكونـات مصـل الـدم والـدم الكامـل Whole Blood في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بعقار اللوكسان وعقار الاستربتوزوتوسين لإحداث مرض السكري التجريبي وكانت النتائج كالتالي :

١. مستوى الجلوكوز في مصل الدم:

يوضـح الجـدول رقـم (١-١) والشـكل رقـم (١-١) متوسـط تركيـز الجلوكـوز فـي المصـل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز جلوكوز المصل في المجموعة الضـابطة لكل المجموعـات (NC) فـي الـذكور (95±1) وفـي الإنـاث (94±1) ، وفـي المجموعـة الضـابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز الجلوكوز في الذكور(98±1) وفي الإنـاث (95±1) لم يكـن هنـاك فـرق معنـوي مـع المجموعـة الضـابطة (NC)، وفـي المجموعـة الضـابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز الجلوكوز في الذكور (97±1) وفي الإناث (94±1) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الجلوكوز في المصل للذكور (322±12) وفي الإنـاث (10± 352) حيث كانت الزيـادة واضحة في تركيز الجلوكوز وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية ($P<0.001$) ، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الجلوكوز في المصل للذكور (7± 324) وفي الإناث (8± 325) كانت الزيادة واضحة في تركيز الجلوكوز وهي ذات دلالة معنوية عالية عند ($P<0.001$) ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث .

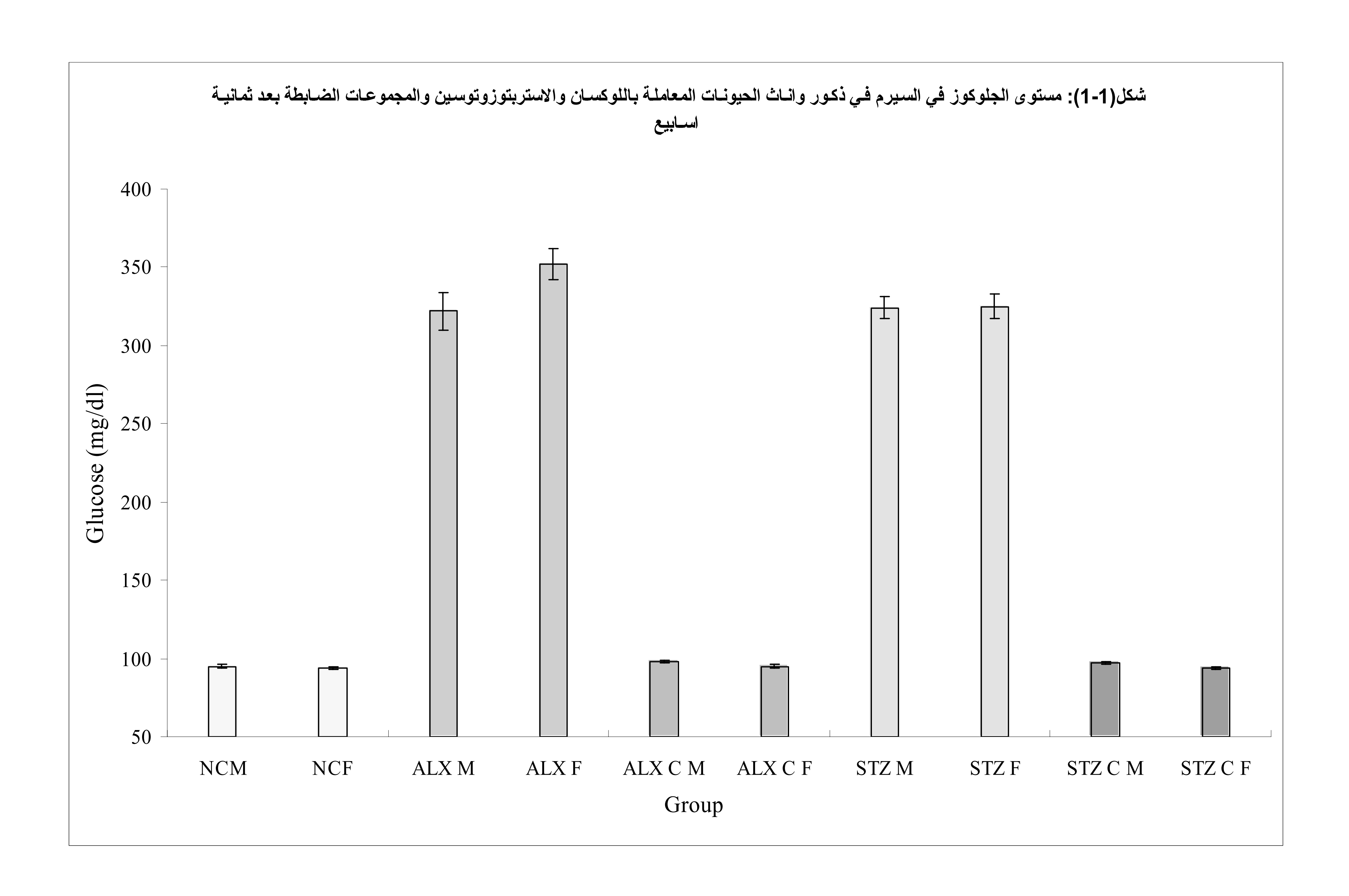
ويوضـح الشكل (١-٢) مستوى الجلوكوز في الأسبوع في ذكور وإنـاث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، حيث نجد أن تركيز الجلوكوز في ذكور وإنـاث المجموعة المعاملة باللوكسان يكون في مستويات عالية من بداية الأسبوع الأول ويواصل الارتفاع كلما تقدمت التجربة ونلاحظ ان الإناث تعتبر أكثر حساسية لعقار اللوكسان من الذكور.

بينمـا يبـين الشـكل (١-٣) مسـتوى الجلوكـوز فـي ذكـور وإنـاث الحيوانـات المعاملـة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن مستوى الجلوكوز كـان مرتفعاً من بداية الأسبوع الأول وبقي مرتفعاً إلى نهاية التجربة.

جدول رقم (١-١): متوسط تركيز الجلوكوز في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

Group		Sex	Glucose Level (mg/dl)
Normal Control	NC	M	95 ± 1
	NC	F	94 ± 1
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	322 ± 12*
	ALX	F	352 ± 10*
	ALX C	M	98 ± 1
	ALX C	F	95 ± 1
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	324 ± 7*
	STZ	F	325 ± 8*
	STZ C	M	97 ± 1
	STZ C	F	94 ± 1

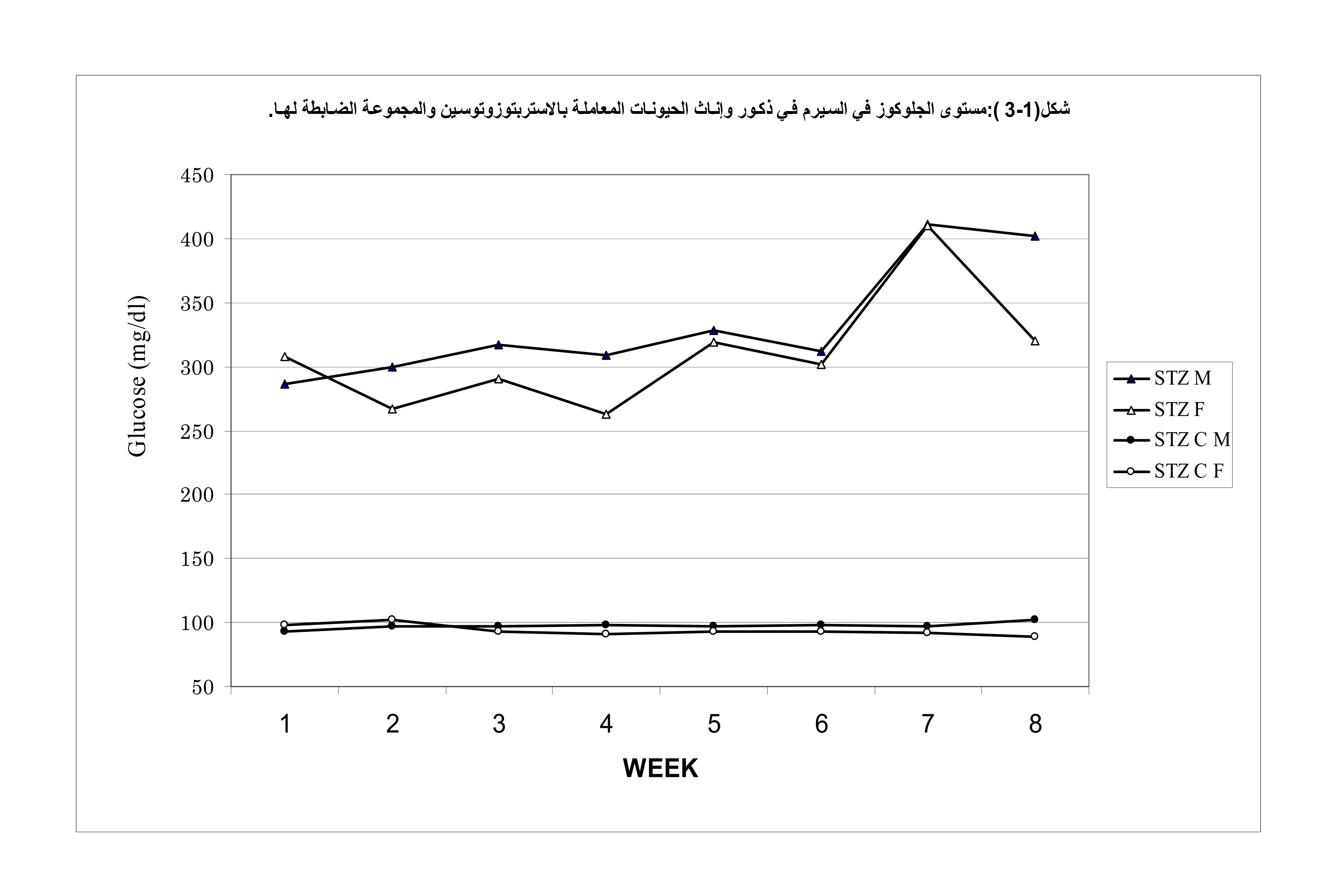
* ذات دلالة معنوية مقارنة مع المجموعة الضابطة عند ($P<0.001$)



شكل(1-1): مستوى الجلوكوز في السيرم في ذكور واناث الحيونات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع



شكل (1-2):مستوى الجلوكوز في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.



شكل(3-1):مستوى الجلوكوز في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.

٣. نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الدم:

يوضح الجدول رقم (٢-١) والشكل رقم (٢-١) متوسط نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الدم لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الدم للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (5±0.4) وفي الإناث (5±0.2) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الذكور(5±0.2) وفي الإناث (5±0.2) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز الهيموجلوبين المتسكر في الذكور (5±0.3) وفي الإناث (5±0.2) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الدم للذكور (8±0.3) وفي الإناث (10 ±0.4) حيث كانت الزيادة واضحة في نسبة الهيموجلوبين المتسكر وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية (P<0.001) مقارنة بالمجموعات الضابطة، كما دلت النتائج على وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث عند (P<0.05).

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الدم للذكور (8±0.4) وفي الإناث (8±0.4) كانت الزيادة واضحة في نسبة الهيموجلوبين المتسكر وهي ذات دلالة معنوية عالية عند (P<0.001) مقارنة بالمجموعات الضابطة ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث .

ويوضح الشكل (٢-٢) مستوى الهيموجلوبين المتسكرخلال الأسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، يتضح أن نسبة الهيموجلوبين تبدأ في الزيادة بشكل ملحوظ في كلا الجنسين في المجموعة المعاملة باللوكسان من بداية الأسبوع الرابع وتصل إلى مستويات مرتفعة في نهاية الأسبوع الثامن .

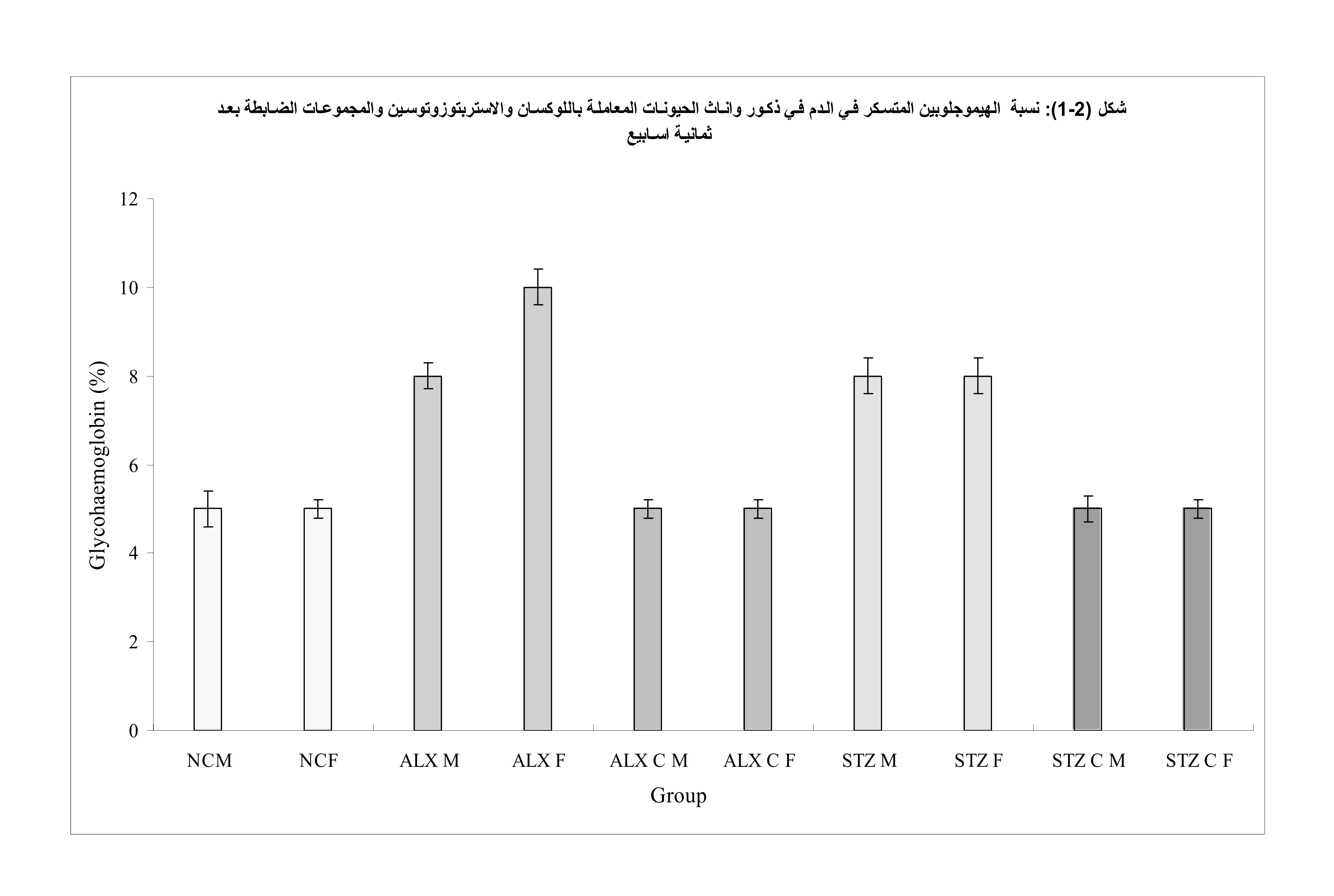
بينما يبين الشكل (١-٣) مستوى الهيموجلوبين المتسكر في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد كذلك أن نسبة الهيموجلوبين المتسكر تبدأ في الارتفاع في كلا الجنسين في نهاية الأسبوع الخامس وتصل إلى مستويات مرتفعة في نهاية الأسبوع الثامن.

جدول رقم (٢-١): متوسط نسبة الهيموجلوبين المتسكر في دم ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

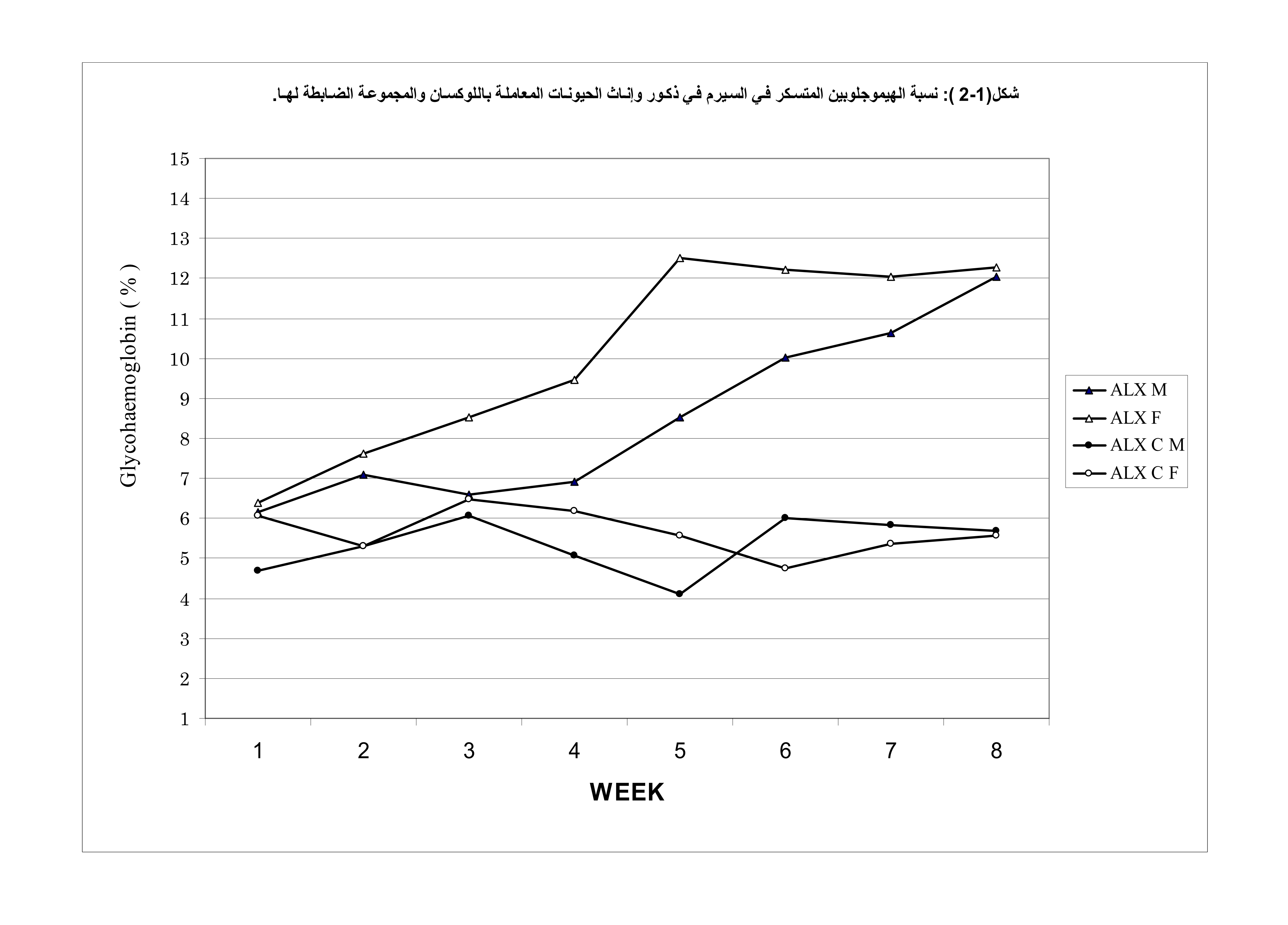
Group		Sex	Glycohaemoglobin (%)
Normal Control	NC	M	5 ± 0.4
	NC	F	5 ± 0.2
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	8 ± 0.3 [*a]
	ALX	F	10 ± 0.4 [*a]
	ALX C	M	5 ± 0.2
	ALX C	F	5 ± 0.2
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	8 ± 0.4 [*]
	STZ	F	8 ± 0.4 [*]
	STZ C	M	5 ± 0.3
	STZ C	F	5 ± 0.2

* ذات دلالة معنوية مقارنة مع المجموعة الضابطة عند (P<0.001)

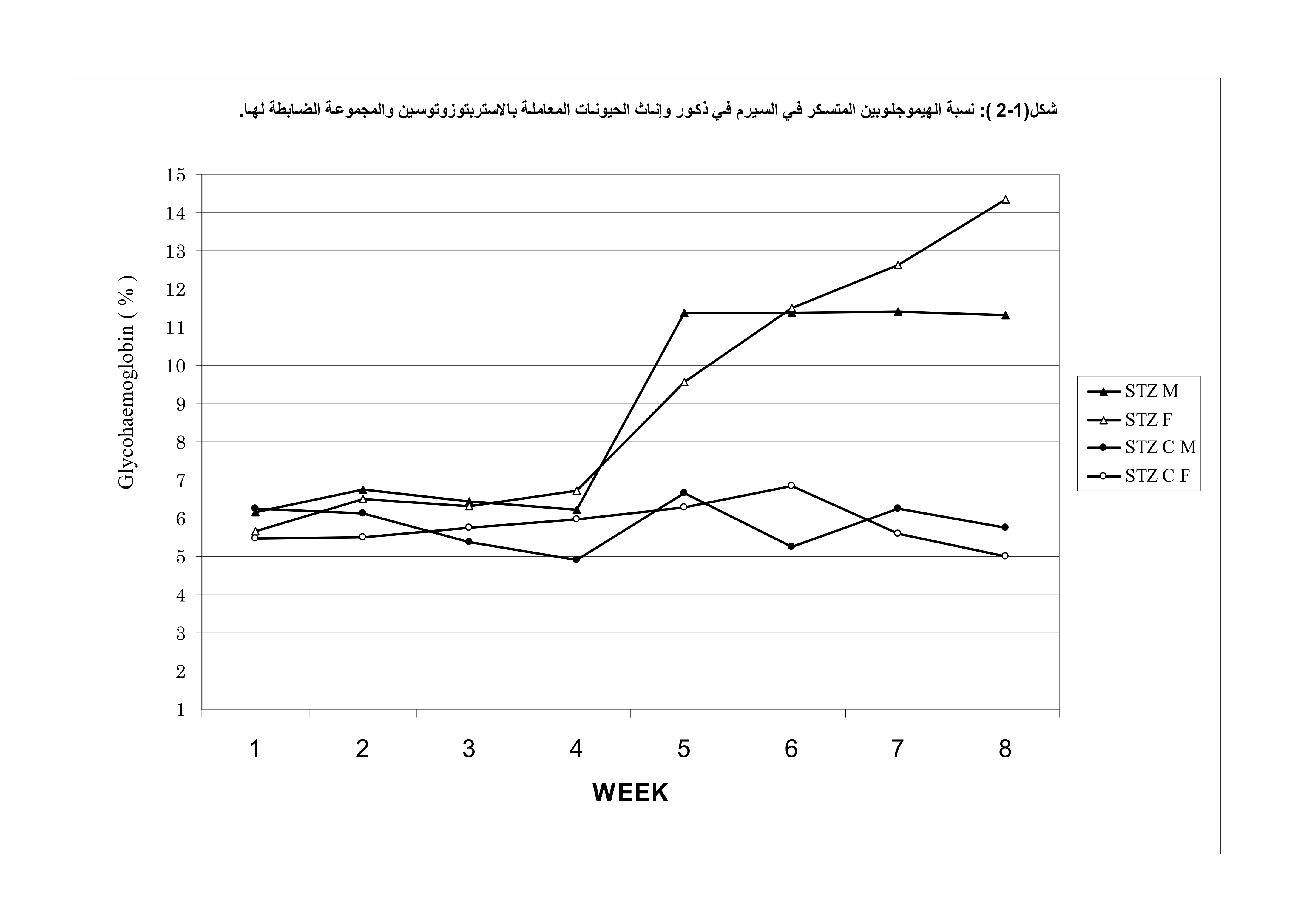
(a) اختلاف معنوي بين إناث وذكور المجموعة المعالجة باللوكسان عند (P<0.05)



شكل (2-1): نسبة الهيموجلوبين المتسكر في الدم في ذكور واناث الحيونات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع
Glycohaemoglobin (%)
0
2
4
6
8
10
12
NCM
NCF
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F
Group



شكل(1-2): نسبة الهيموجلوبين المتسكر في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.
Glycohaemoglobin (%)
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F


شكل(2-1): نسبة الهيموجلوبين المتسكر في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.
Glycohaemoglobin (%)
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F

٣. مستوى الدهون الكلية في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٣-١) والشكل رقم (٣-١) متوسط تركيز الدهون الكلية في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز الدهون الكلية في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (456±2) وفي الإناث (466±3) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز الدهون الكلية في الذكور (455±1) وفي الإناث (456±2) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز الدهون الكلية في الذكور (453±2) وفي الإناث (457±3) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الدهون الكلية في المصل للذكور (473±3) وفي الإناث (4± 484) حيث كانت الزيادة واضحة في متوسط تركيز الدهون الكلية في الإناث وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية ($P<0.001$) ، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الدهون الكلية في المصل للذكور (478±4) وفي الإناث (474±6) كانت الزيادة واضحة في متوسط تركيز الدهون الكلية وهي ذات دلالة معنوية عالية عند ($P<0.001$) ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث .

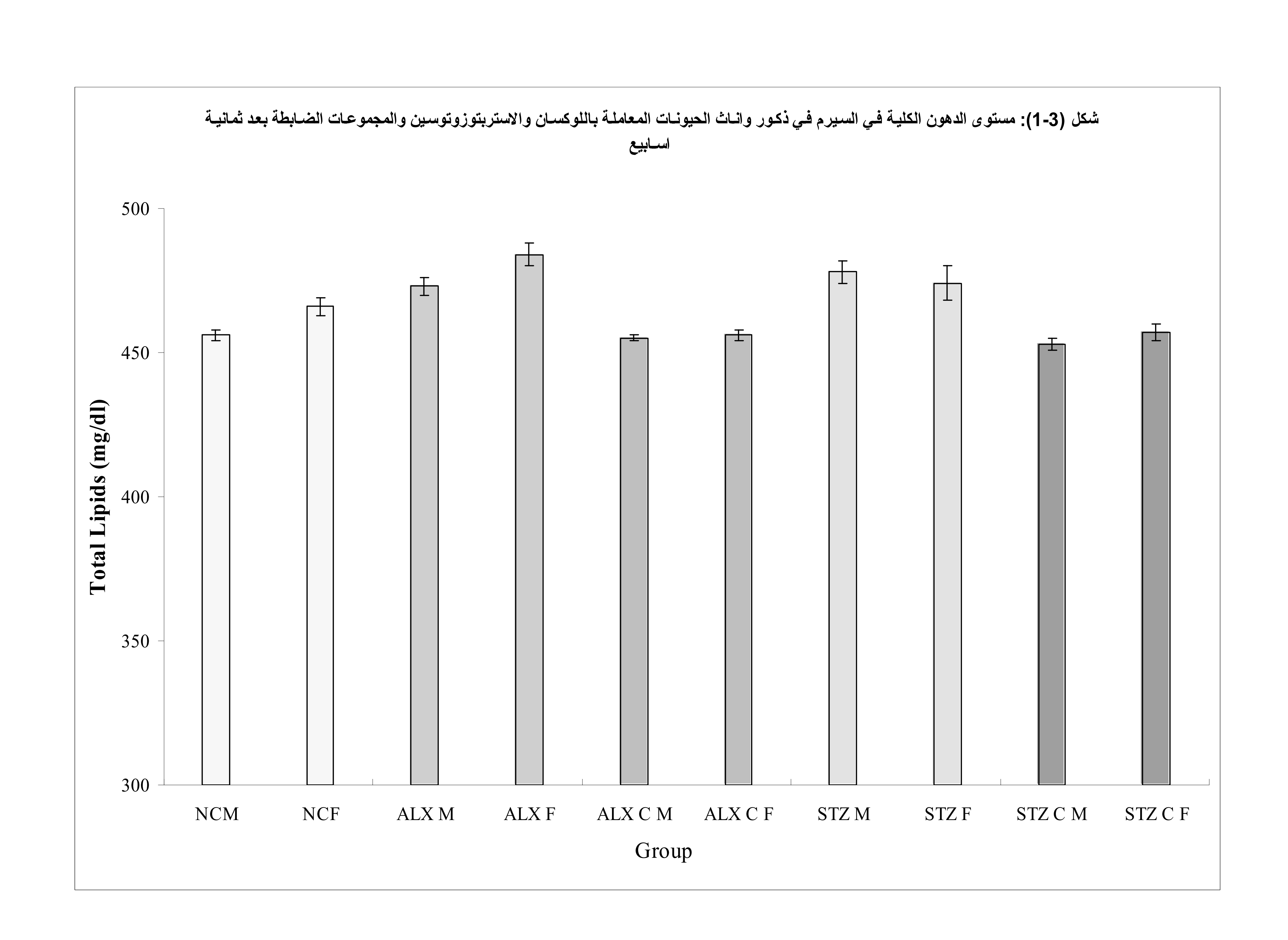
ويوضح الشكل (٣-٢) مستوى متوسط تركيز الدهون الكلية في الأسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد أن متوسط تركيز الدهون الكلية تبدأ في الزيادة بشكل ملحوظ في كلا الجنسين في المجموعة المعاملة باللوكسان في نهاية الأسبوع الثالث ووصل إلى أعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن خاصة في الإناث .

بينما يبين الشكل (٣-٣) متوسط تركيز الدهون الكلية في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد ان متوسط تركيز الدهون الكلية قد بدأ في الارتفاع في نهاية الأسبوع الرابع و وصل إلى أعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن .

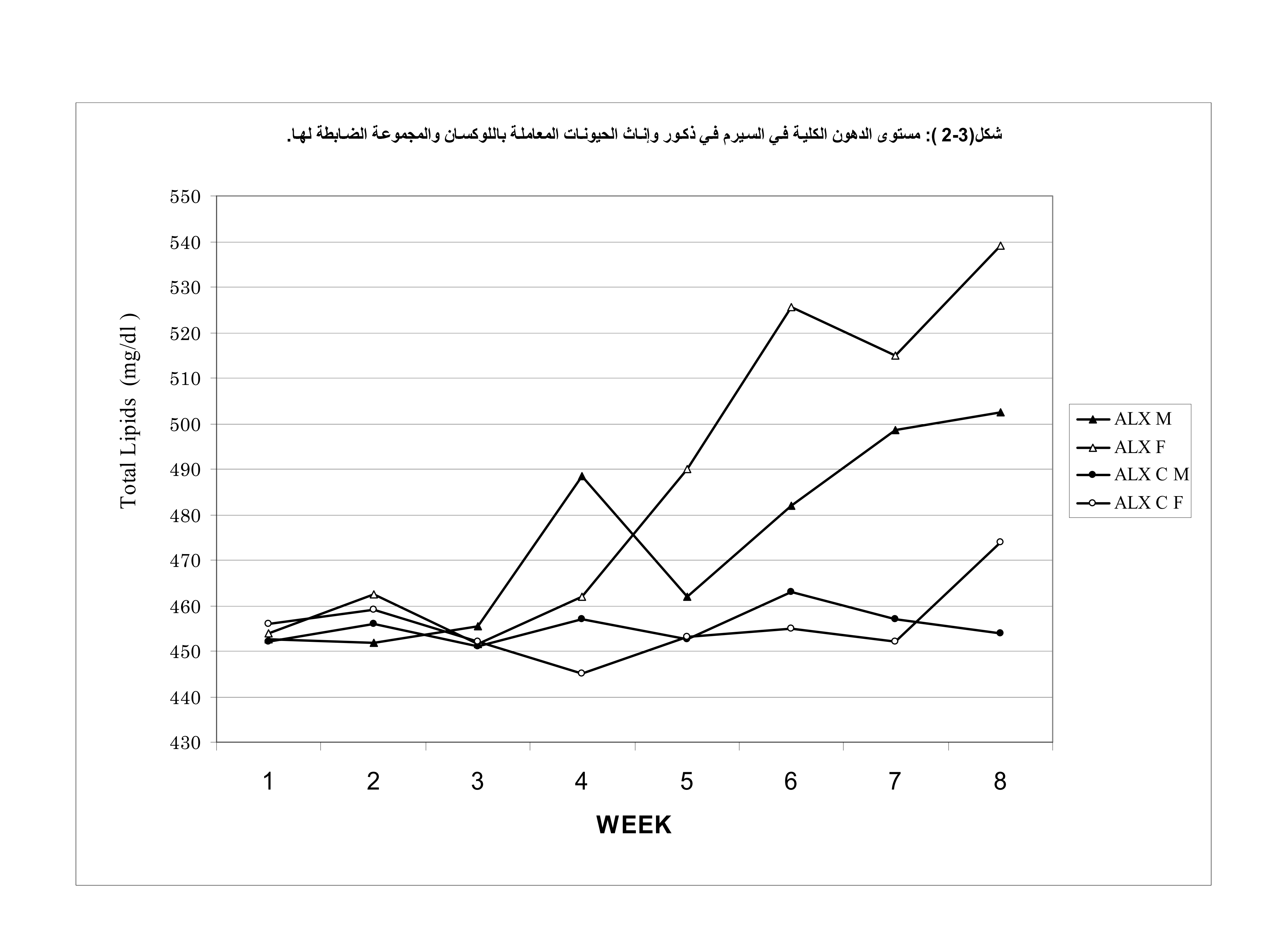
جدول رقم (٣-١): متوسط تركيز الدهون الكلية في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

Group		Sex	Total Lipids Level (mg/dl)
Normal Control	NC	M	456 ± 2
	NC	F	466 ± 3
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	473 ± 3 *
	ALX	F	484 ± 4 *
	ALX C	M	455 ± 1
	ALX C	F	456 ± 2
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	478 ± 4 *
	STZ	F	474 ± 6 *
	STZ C	M	453 ± 2
	STZ C	F	457 ± 3

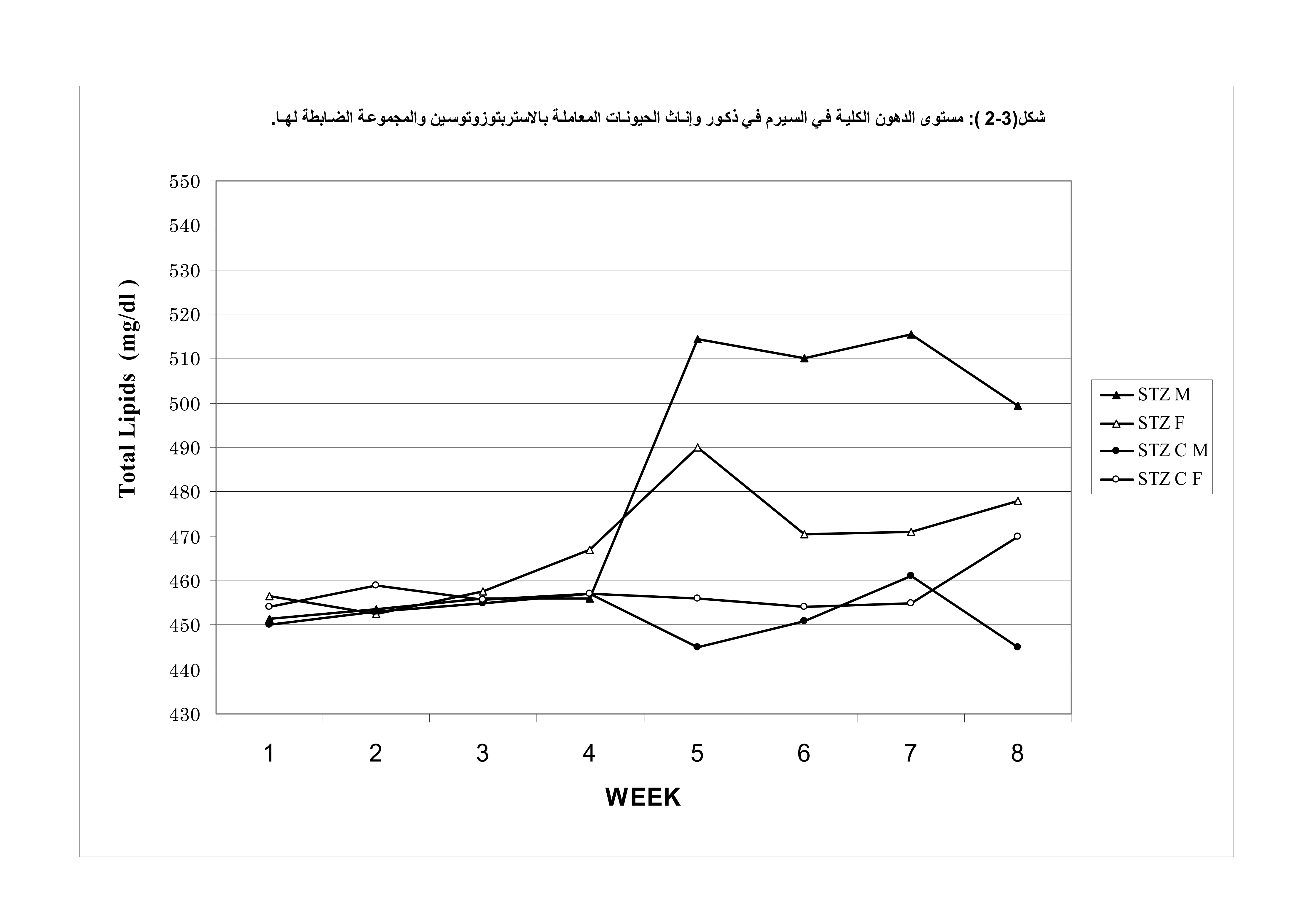
* ذات دلالة معنوية مقارنة مع المجموعة الضابطة عند ($P<0.001$)



شكل (3-1): مستوى الدهون الكلية في السيرم في ذكور واناث الحيونات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع



شكل(3-2): مستوى الدهون الكلية في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.



شكل(3-2): مستوى الدهون الكلية في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.

٤. مستوى إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز (GOT/AST) في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٤-١) والشكل رقم (٤-١) متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (60±1) وفي الإناث (63±1) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز إنزيم GOT في الذكور (63±1) وفي الإناث (60±1) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز إنزيم GOT في الذكور (60±1) وفي الإناث (61±1) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل للذكور (60±1) وفي الإناث (50±2) حيث كان انخفاض واضح في متوسط تركيز إنزيم GOT في الإناث وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية ($P<0.001$) ، كما دلت النتائج على وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث عالي المعنوية عند ($P<0.001$).

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل للذكور (58±2) وفي الإناث (58±1) كان انخفاض قليل في متوسط تركيز إنزيم GOT بدون دلالة احصائية، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث .

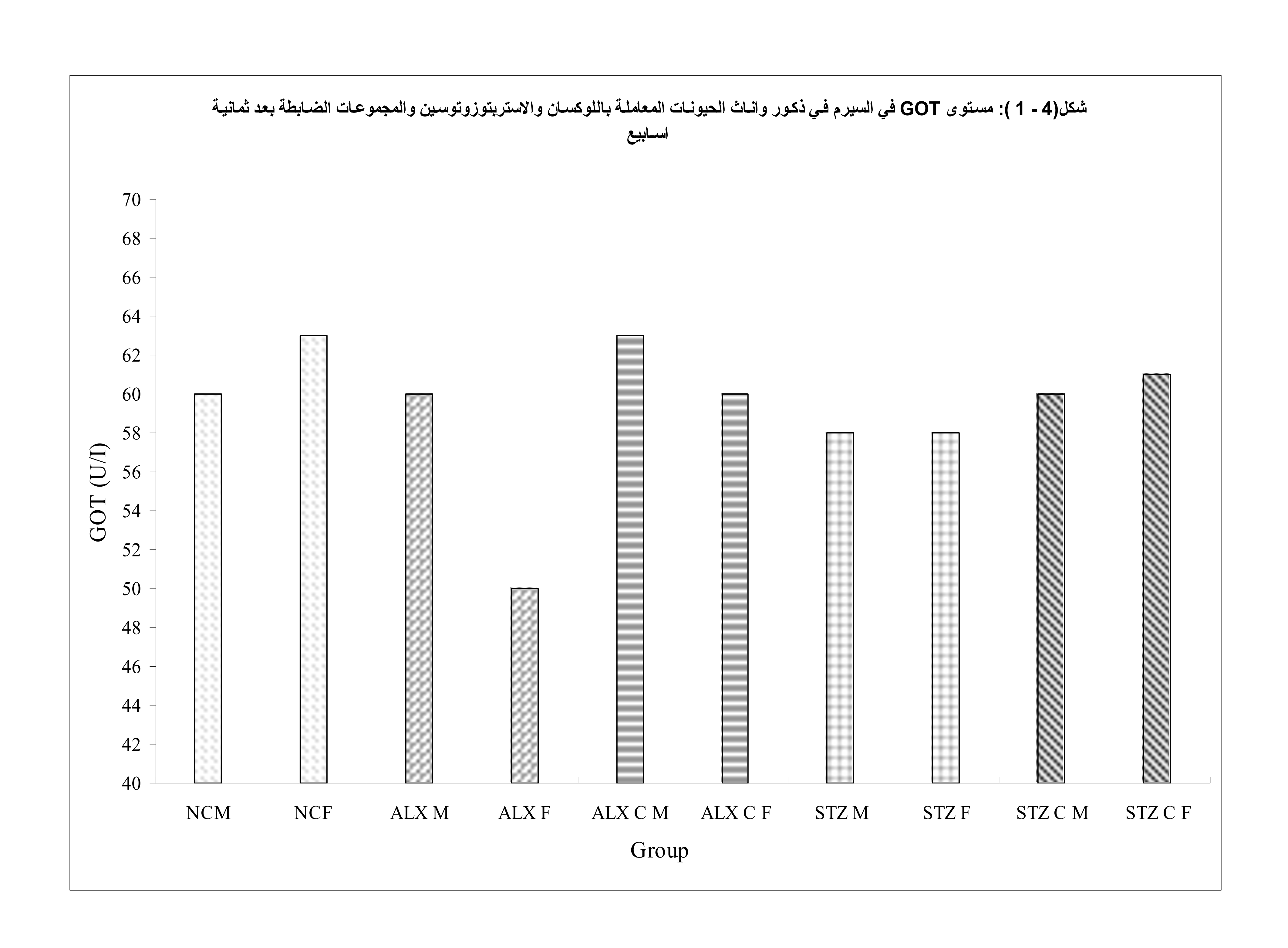
ويوضح الشكل (٤-٢) مستوى متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل خلال الأسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد أن متوسط تركيز إنزيم GOT في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان يكون مقارب للمجموعة الضابطة إلا انه في الإناث يبدأ في الانخفاض في نهاية الأسبوع السادس ليصل في نهاية الأسبوع الثامن إلى اقل مستوى .

بينما يبين الشكل (٤-٣) مستوى متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد ان مستوى متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل كان مماثلاً للمجموعات الضابطة ولم يلاحظ فروق واضحة.

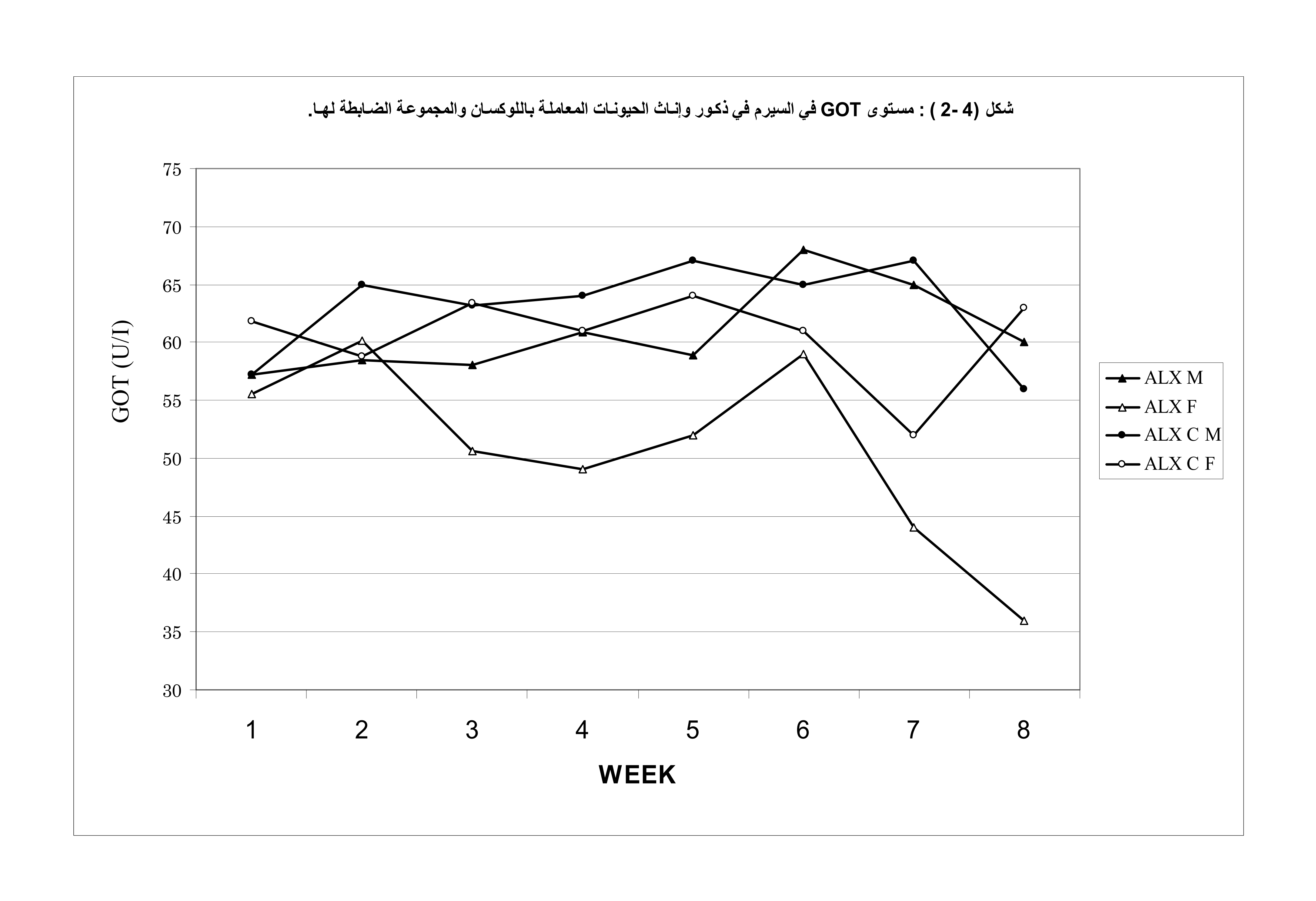
جدول رقم (٤-١): متوسط تركيز إنزيم GOT في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

Group		Sex	GOT Level (U/I)
Normal Control	NC	M	60 ± 1
	NC	F	63 ± 1
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	60 ± 1
	ALX	F	50 ± 2 [* b]
	ALX C	M	63 ± 1
	ALX C	F	60 ± 1
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	58 ± 2
	STZ	F	58 ± 1
	STZ C	M	60 ± 1
	STZ C	F	61 ± 1

* ذات دلالة معنوية مقارنة مع إناث المجموعة الضابطة عند ($P<0.001$)
(b) ذات دلالة معنوية مقارنة مع ذكور المجموعة التجريبية ($P<0.001$)



شكل(4 - 1): مستوى GOT في السيرم في ذكور واناث الحيونات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع


شكل (4 -2) : مستوى GOT في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.
GOT (U/I)
WEEK
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F

شكل (4 -3) : مستوى GOT في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.

GOT (U/I)

75
70
65
60
55
50
45
40
35
30

1 2 3 4 5 6 7 8

WEEK

STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F

٥. مستوى إنزيم الانين امينو ترانسفيراز (GPT/ALT) في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٥-١) والشكل رقم (٥-١) متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (21±1) وفي الإناث (19±1) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز إنزيم GPT في الذكور(24±1) وفي الإناث (22±1) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز إنزيم GPT في الذكور (23±1) وفي الإناث (20±5) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل للذكور (34±1) وفي الإناث (34±2) حيث كان الزيادة واضحة في متوسط تركيز إنزيم GPT في وهي ذات دلالة معنوية (P<0.001) ، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل للذكور (28±1) وفي الإناث (27±1) كان الزيادة واضحة في متوسط تركيز إنزيم GPT وهي ذات دلالة معنوية عند (P<0.05)، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث.

ويوضح الشكل (٥-٢) مستوى متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل خلال الأسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد متوسط تركيز إنزيم GPT في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان بدأ في الارتفاع من الأسبوع الثالث في كلا الجنسين ووصل إلى اعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن .

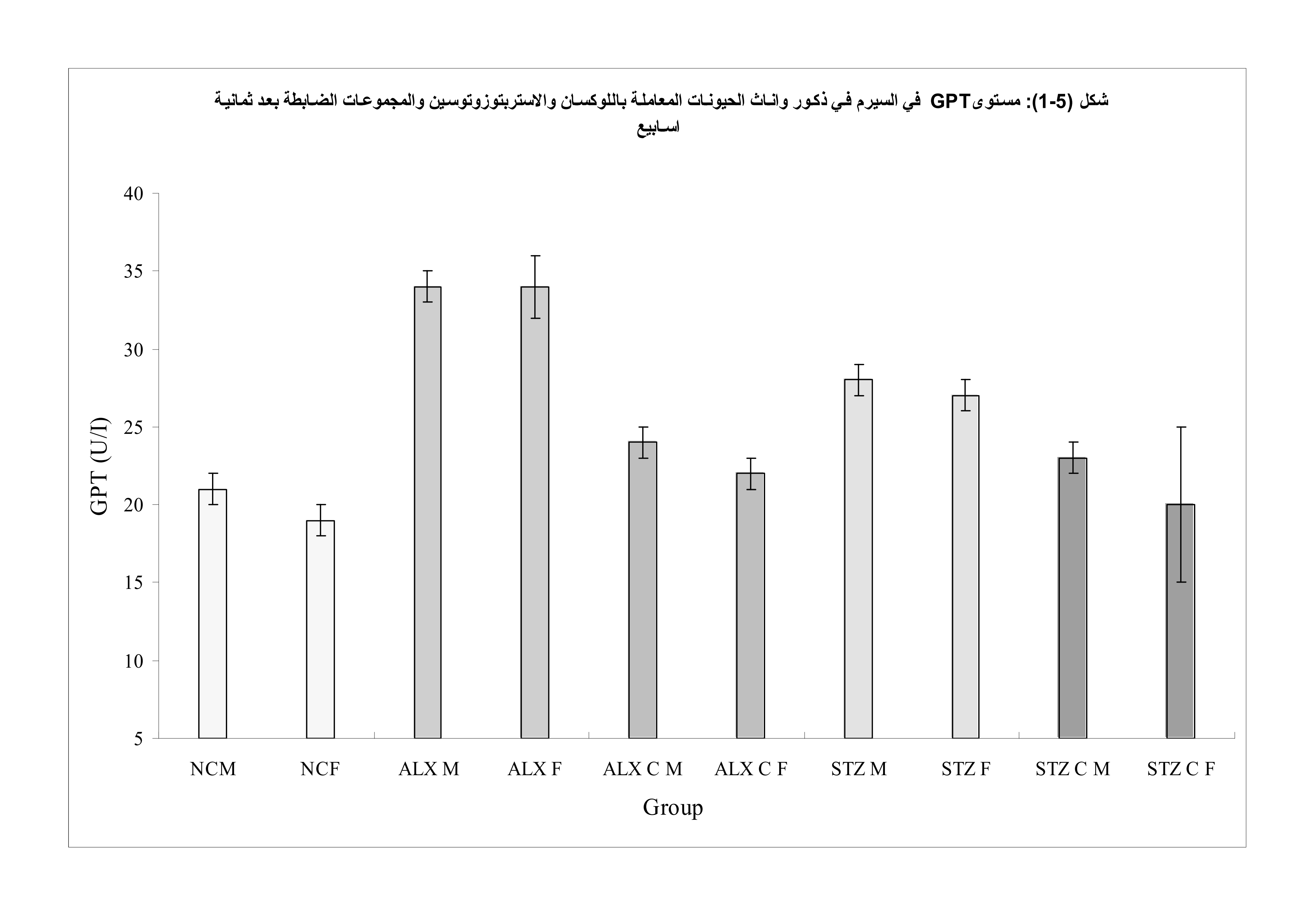
بينما يبين الشكل (٥-٣) مستوى متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن مستوى متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل بدأ في الارتفاع من الأسبوع الخامس في الإناث وفي الذكور من الأسبوع السادس ووصل إلى أعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن.

جدول رقم (٥-١): متوسط تركيز إنزيم GPT في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

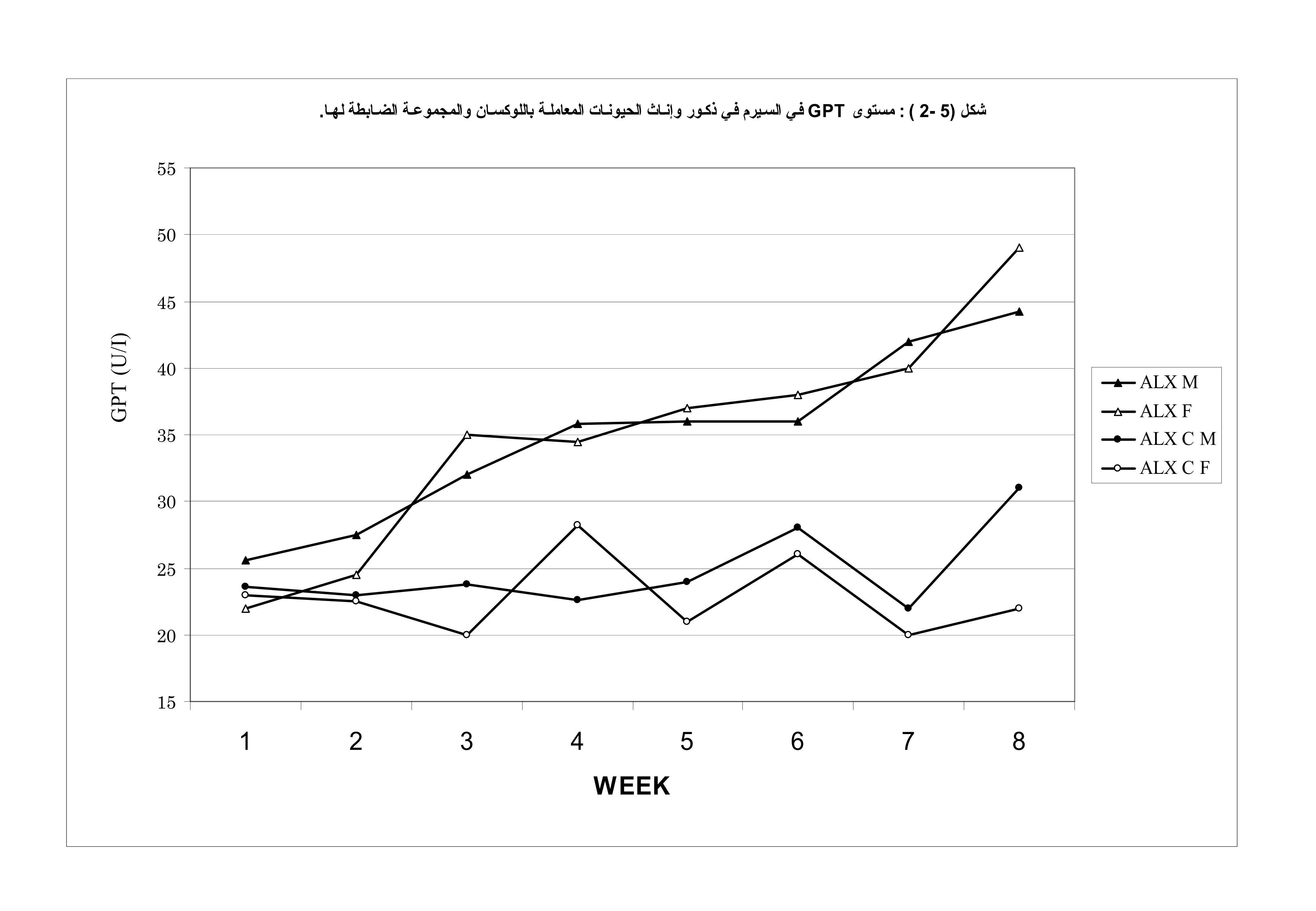
Group		Sex	N	GPT Level (U/I)
Normal Control	NC	M	20	21 ± 1
	NC	F	20	19 ± 1
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	77	34 ± 1 *
	ALX	F	75	34 ± 2 *
	ALX C	M	40	24 ± 1
	ALX C	F	40	22 ± 1
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	77	28 ± 1 **
	STZ	F	73	27 ± 1 **
	STZ C	M	40	23 ± 1
	STZ C	F	40	20 ± 5

* اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة باللوكسان والضابطة عند القيمة (P<0.001)

** اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة بالاستربتوزوتوسين والضابطة عند القيمة (P<0.05)



شكل (1-5): مستوى GPT في السيرم في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع


شكل (5 -2) : مستوى GPT في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.
55
50
45
40
35
30
25
20
15
GPT (U/l)
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F


شكل (5 -3) : مستوى GPT في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.
GPT (U/I)
55
50
45
40
35
30
25
20
15
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F

٦. مستوى الكرياتنين في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٦-١) والشكل رقم (٦-١) متوسط تركيز الكرياتنين في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز الكرياتنين في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (0.51±0.01) وفي الإناث (0.47±0.01) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز الكرياتنين في الذكور (0.51±0.01) وفي الإناث (0.51±0.01) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز الكرياتنين في الذكور (0.41±0.02) وفي الإناث (0.43±0.02) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الكرياتنين في المصل للذكور (0.67±0.03) وفي الإناث (0.60±0.02) حيث كان الزيادة واضحة متوسط تركيز الكرياتنين في الذكور وهي ذات دلالة معنوية ($P<0.001$) ، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الكرياتنين في المصل للذكور (0.57±0.02) وفي الإناث (0.49±0.01) كان الزيادة واضحة في متوسط تركيز الكرياتنين في الذكور وهي ذات دلالة معنوية عند ($P<0.001$)، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث.

ويوضح الشكل (٦-٢) مستوى متوسط تركيز الكرياتنين في المصل لكل أسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد متوسط تركيز الكرياتنين في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان بدأ في الارتفاع من بداية الأسبوع الأول في كلا الجنسين حتى الأسبوع الرابع حيث رجع للانخفاض لكن رجع وارتفع في الذكور عند الأسبوع السابع ووصل إلى أعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن .

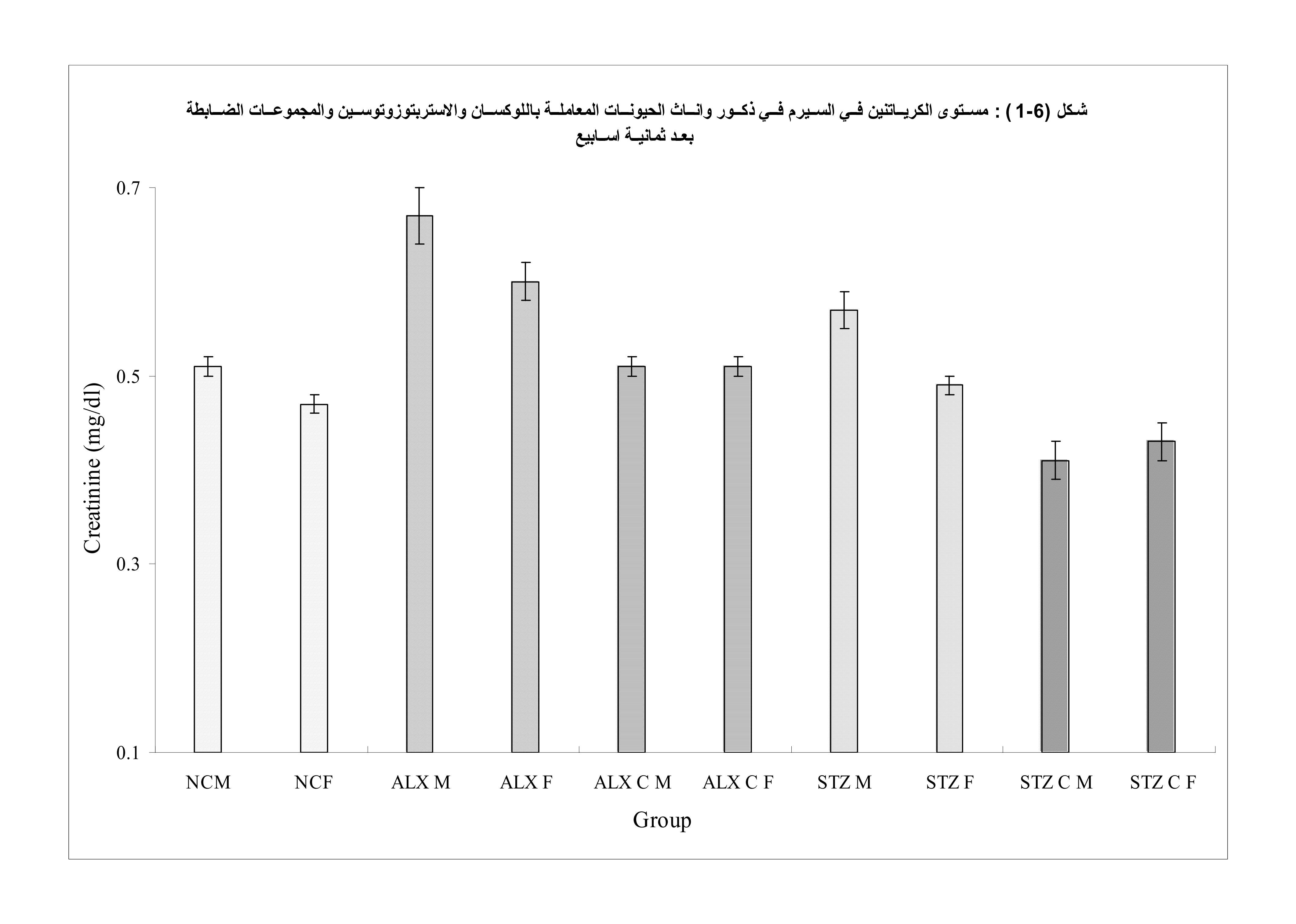
بينما يبين الشكل (٦-٣) مستوى متوسط تركيز الكرياتنين المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن

مستوى متوسط تركيز الكرياتنين في المصل كان في الحدود الطبيعية ثم ارتفع في الذكور المعاملة بالاستربتوزوتوسين في الأسبوع السادس ووصل إلى أعلى قيمة في الأسبوع الثامن.

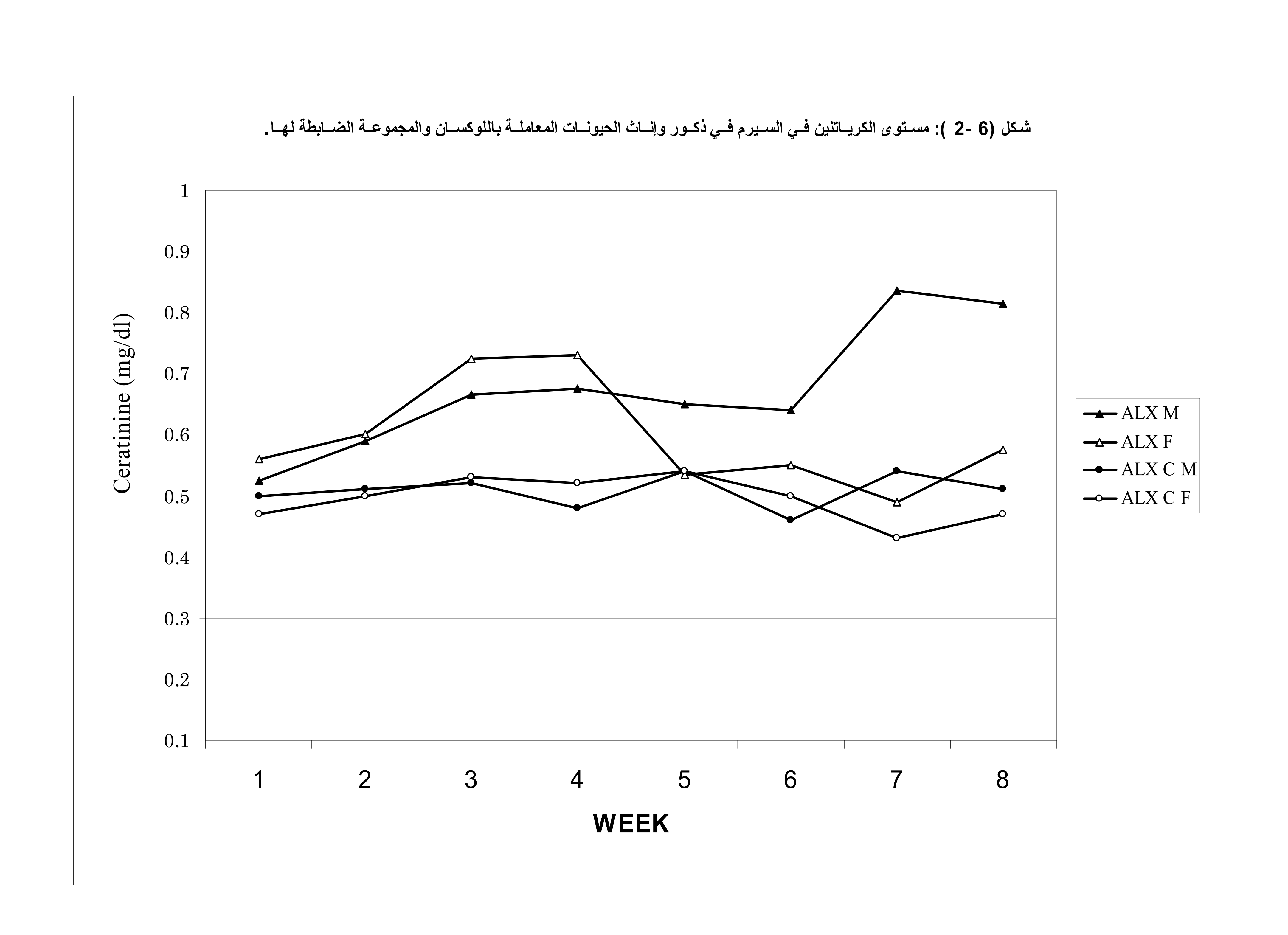
جدول رقم (٦-١): متوسط تركيز الكرياتنين في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

Group		Sex	Creatinine Level (mg/dl)
Normal Control	NC	M	0.51 ± 0.01
	NC	F	0.47 ± 0.01
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	0.67 ± 0.03 *
	ALX	F	0.60 ± 0.02 *
	ALX C	M	0.51 ± 0.01
	ALX C	F	0.51 ± 0.01
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	0.57 ± 0.02 *
	STZ	F	0.49 ± 0.01 *
	STZ C	M	0.41 ± 0.02
	STZ C	F	0.43 ± 0.02

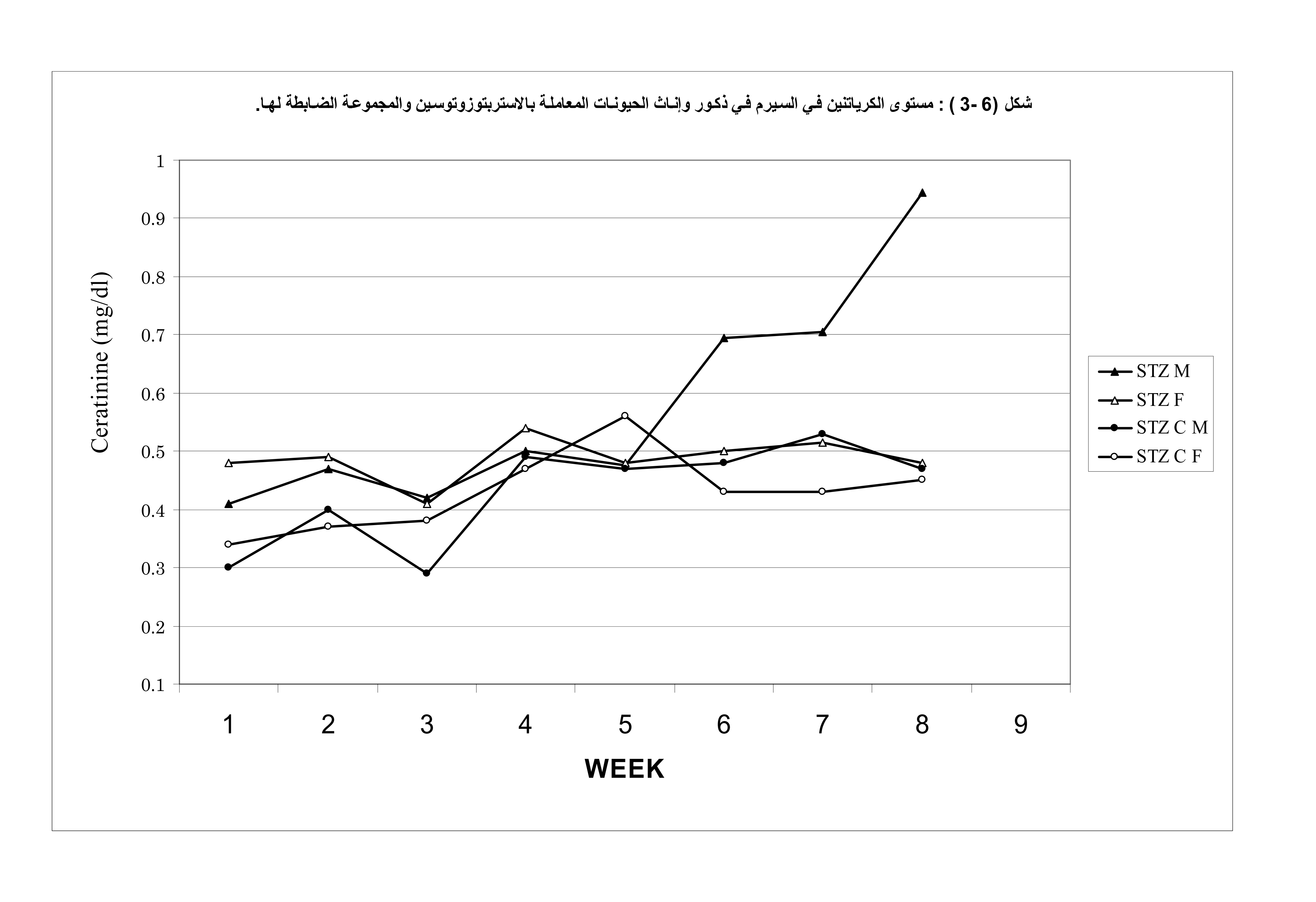
* ذات اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة والمجموعات الضابطة عند القيمة ($P<0.001$)



شكل (1-6) : مستوى الكرياتنين في السيرم في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع



شكل (6 -2): مستوى الكرياتنين في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.


شكل (6 -3) : مستوى الكرياتنين في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.
Ceratinine (mg/dl)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
WEEK
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F

٧. مستوى اليوريا في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٧-١) والشكل رقم (٧-١) متوسط تركيز اليوريا في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز اليوريا في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (1±12) وفي الإناث (1±14) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز اليوريا في الذكور(0.6±13) وفي الإناث (1±14) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان متوسط تركيز اليوريا في الذكور (1±15) وفي الإناث (1±15) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز اليوريا في المصل للذكور (1±24) وفي الإناث (2±24) حيث كان الزيادة واضحة متوسط تركيز اليوريا وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية عند($P<0.001$)، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز اليوريا في المصل للذكور (1±22) وفي الإناث (1±19) كان الزيادة طفيفة في متوسط تركيز اليوريا ولم تكن ذات دلالة معنوية، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث.

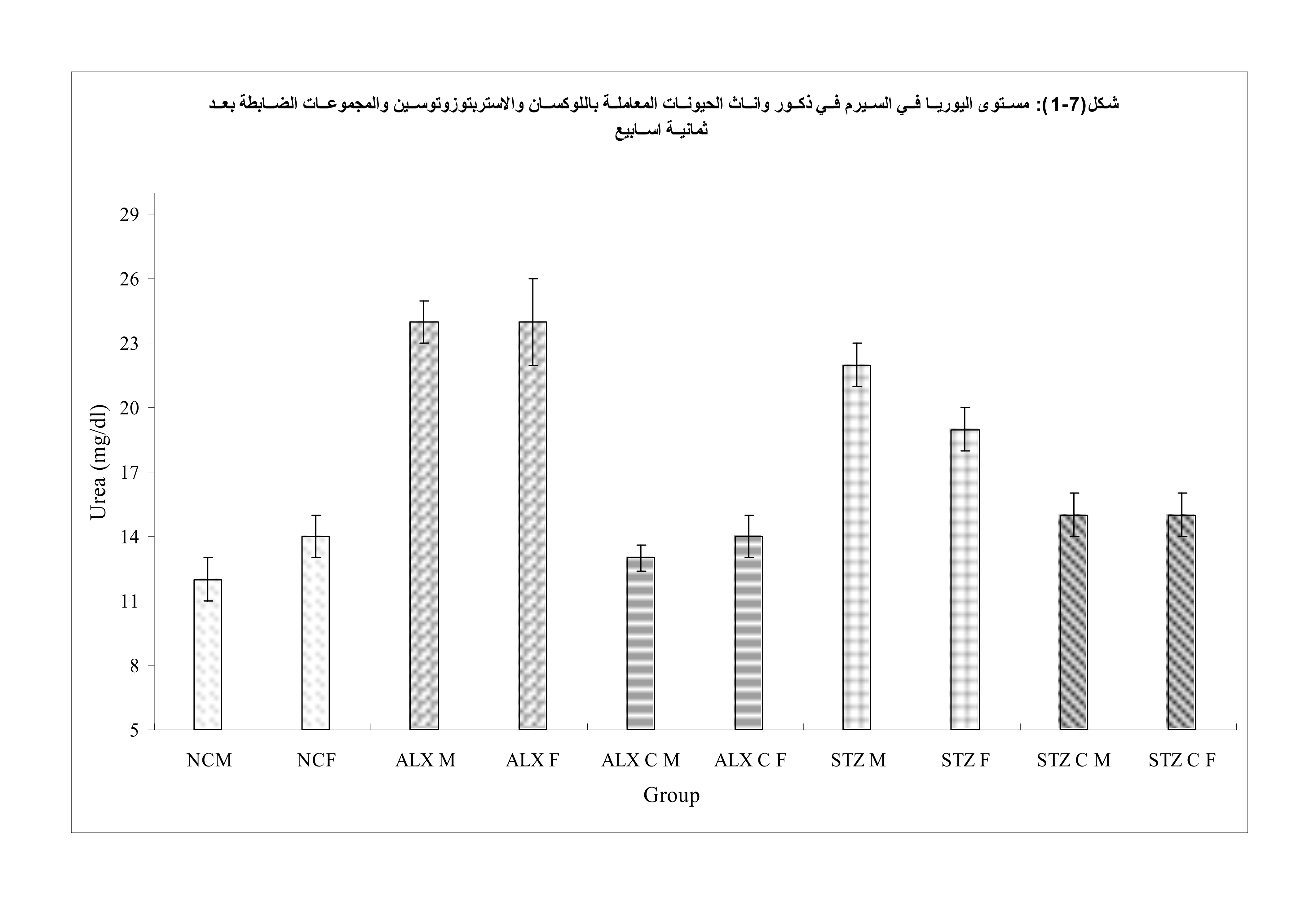
ويوضح الشكل (٧-٢) مستوى متوسط تركيز اليوريا في المصل في الأسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد متوسط تركيز اليوريا في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان بدأ في الارتفاع من الأسبوع السادس في كلا الجنسين ووصل إلى أعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن خاصة في الإناث .

بينما يبين الشكل (٧-٣) مستوى متوسط تركيز اليوريا المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن مستوى متوسط تركيز اليوريا في المصل بدأ في الارتفاع في الذكور والإناث من الأسبوع السادس ووصل إلى أعلى مستوى في نهاية الأسبوع الثامن.

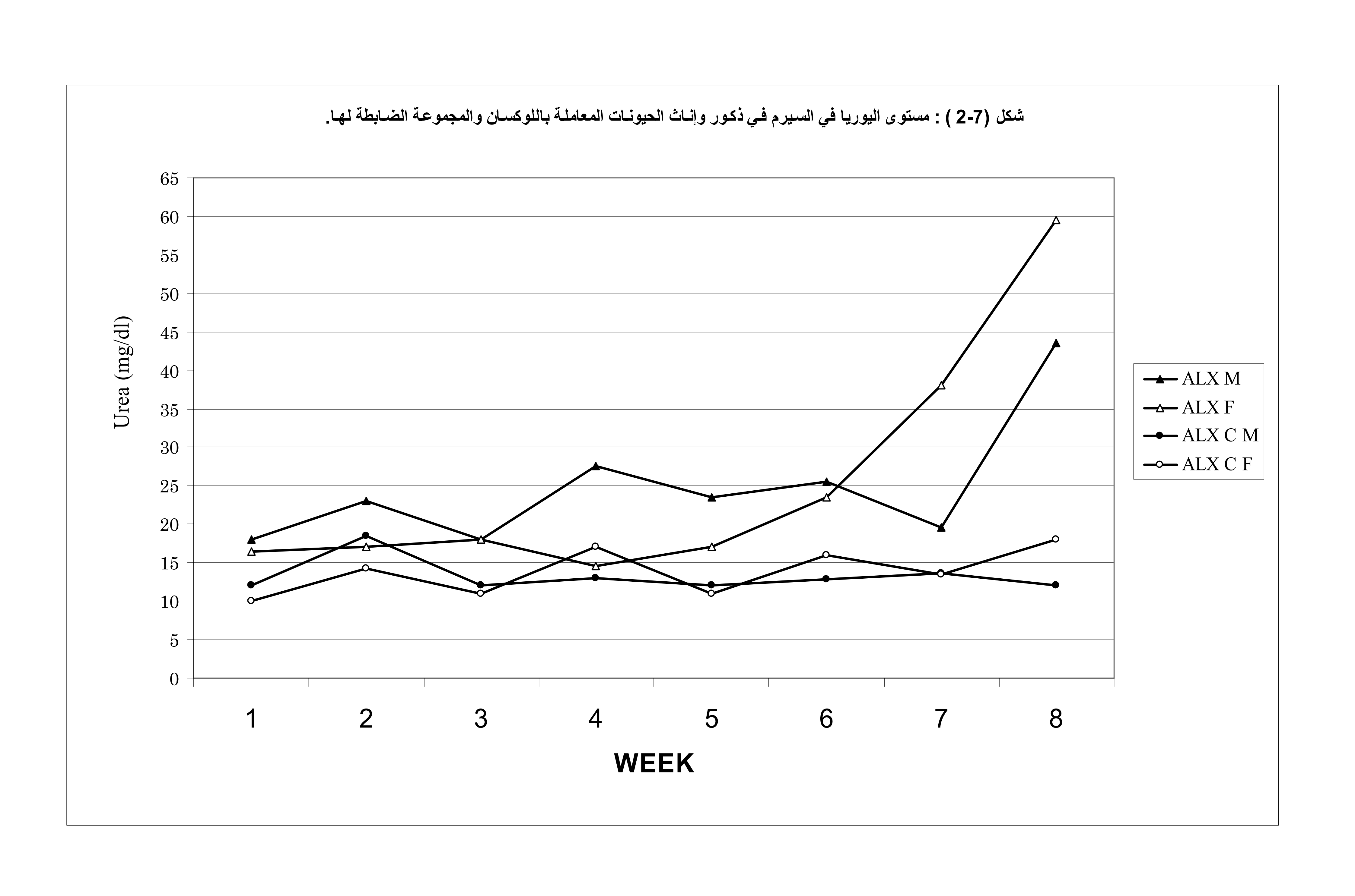
جدول رقم (٧-١): متوسط تركيز اليوريا في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

Group		Sex	Urea Level (mg/dl)
Normal Control	NC	M	12 ± 1
	NC	F	14 ± 1
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	24 ± 1 *
	ALX	F	24 ± 2 *
	ALX C	M	13 ± 1
	ALX C	F	14 ± 1
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	22 ± 1
	STZ	F	19 ± 1
	STZ C	M	15 ± 1
	STZ C	F	15 ± 1

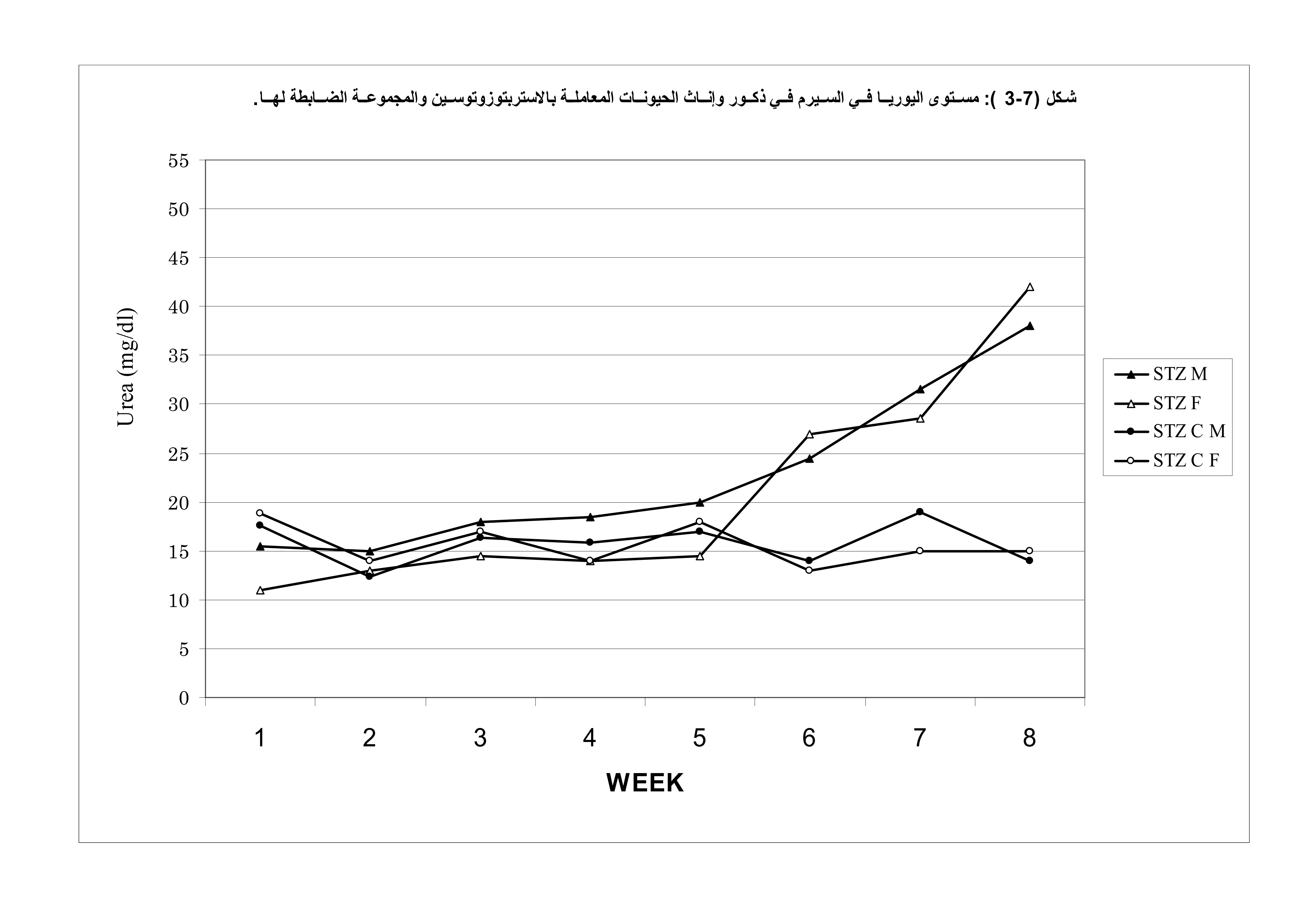
* ذات اختلاف معنوي مقارنة مع المجموعات الضابطة عند القيمة ($P<0.001$)



شكل(7-1): مستوى اليوريا في السيرم في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع



شكل (2-7) : مستوى اليوريا في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.



شكل (7-3): مستوى اليوريا في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.

٨. مستوى الأسيتون في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٨-١) والشكل رقم (٨-١) متوسط تركيز الأسيتون في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز الأسيتون في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (1±0.01) وفي الإناث (2±0.03) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز الأسيتون في الذكور (1±0.01) وفي الإناث (1±0.01) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان تركيز الأسيتون في الذكور (1±0.01) وفي الإناث (1±0.01) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الأسيتون في المصل للذكور (4±0.04) وفي الإناث (4±0.04) حيث كان الزيادة واضحة متوسط تركيز الأسيتون وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية عند($P<0.001$)، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الأسيتون في المصل للذكور (4±0.03) وفي الإناث (4±0.03) كان الزيادة واضحة في متوسط تركيز وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية عند($P<0.001$)، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث.

ويوضح الشكل (٨-٢) مستوى متوسط تركيز الأسيتون في المصل لكل أسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد متوسط تركيز الأسيتون في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان بدأ في الارتفاع في نهاية الأسبوع الخامس وواصل لارتفاع حتى وصال إلى أعلى معدل في نهاية الأسبوع الثامن .

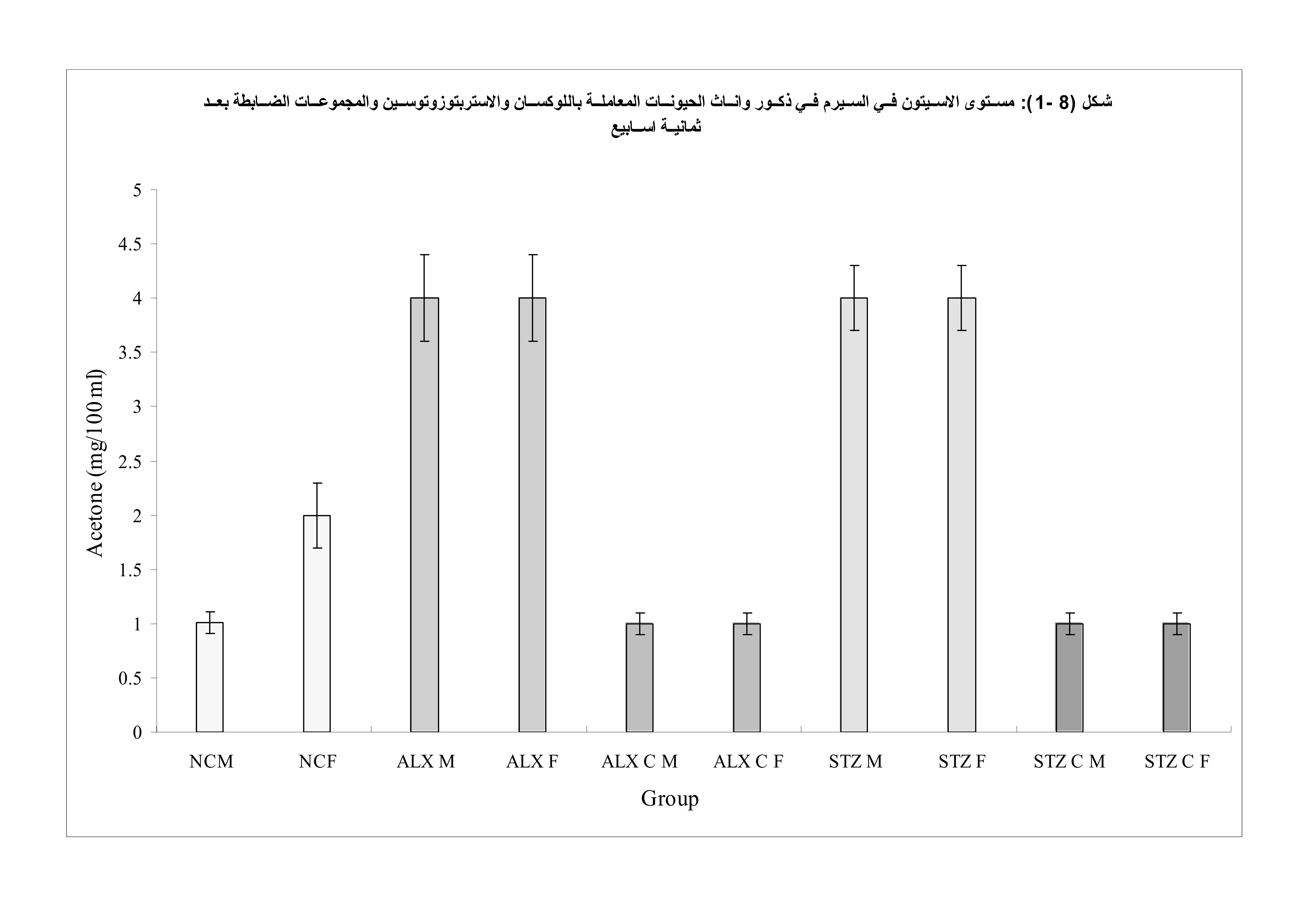
بينما يبين الشكل (٨-٣) مستوى متوسط تركيز الأسيتون في المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن مستوى متوسط تركيز الأسيتون في المصل أيضا بدأ في الارتفاع في الذكور والإناث في نهاية الأسبوع الخامس ووصل إلى أعلى مستوى في نهاية الأسبوع الثامن.

جدول رقم (٨-١): متوسط تركيز الأسيتون في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

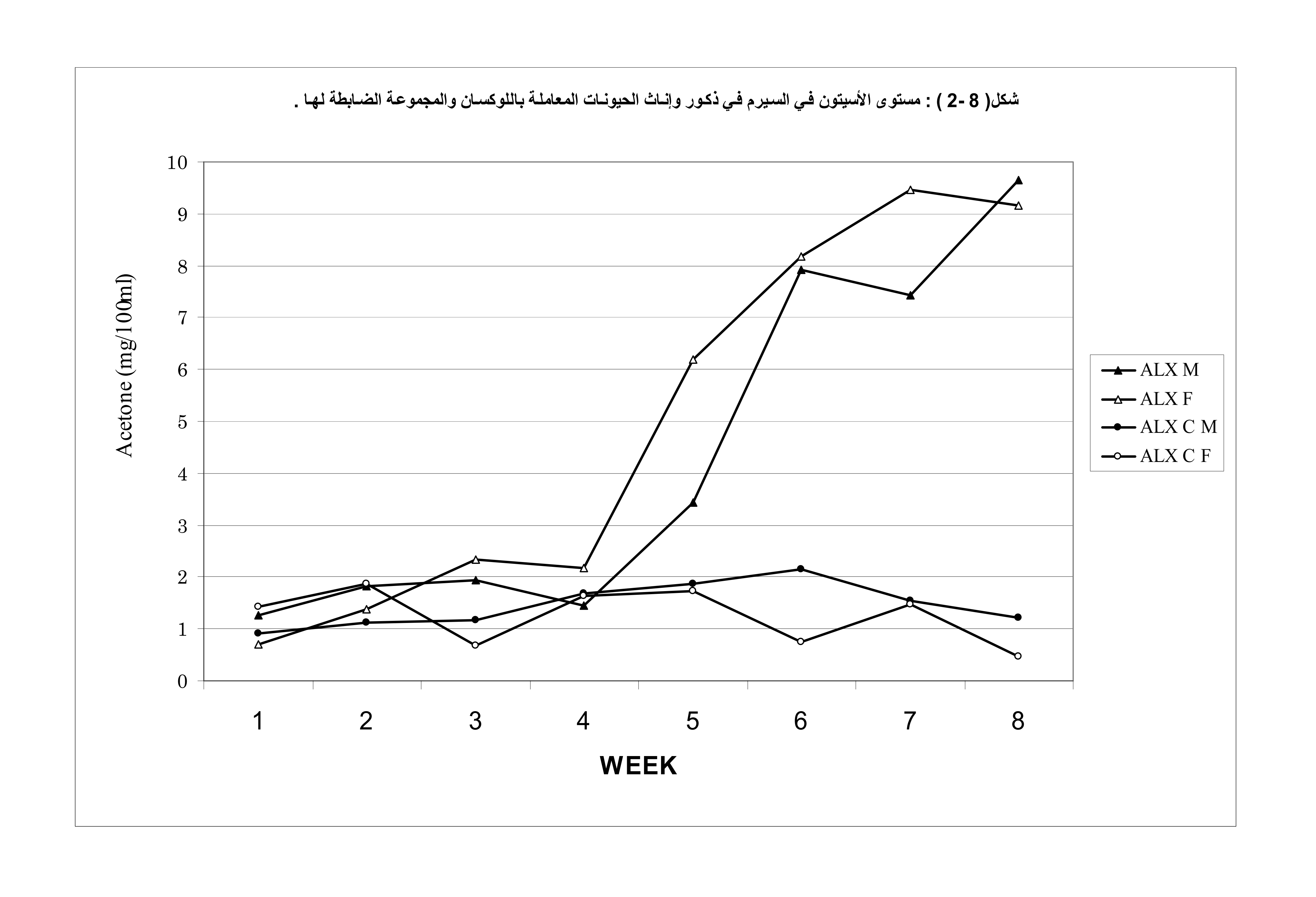
Group		Sex	Acetone Level (mg/100ml)
Normal Control	NC	M	1 ± 0.1
	NC	F	2 ± 0.3
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	4 ± 0.4 *
	ALX	F	4 ± 0.4 *
	ALX C	M	1 ± 0.1
	ALX C	F	1 ± 0.1
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	4 ± 0.3 **
	STZ	F	4 ± 0.3 **
	STZ C	M	1 ± 0.1
	STZ C	F	1 ± 0.1

* اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة باللوكسان والضابطة عند القيمة ($P<0.001$)

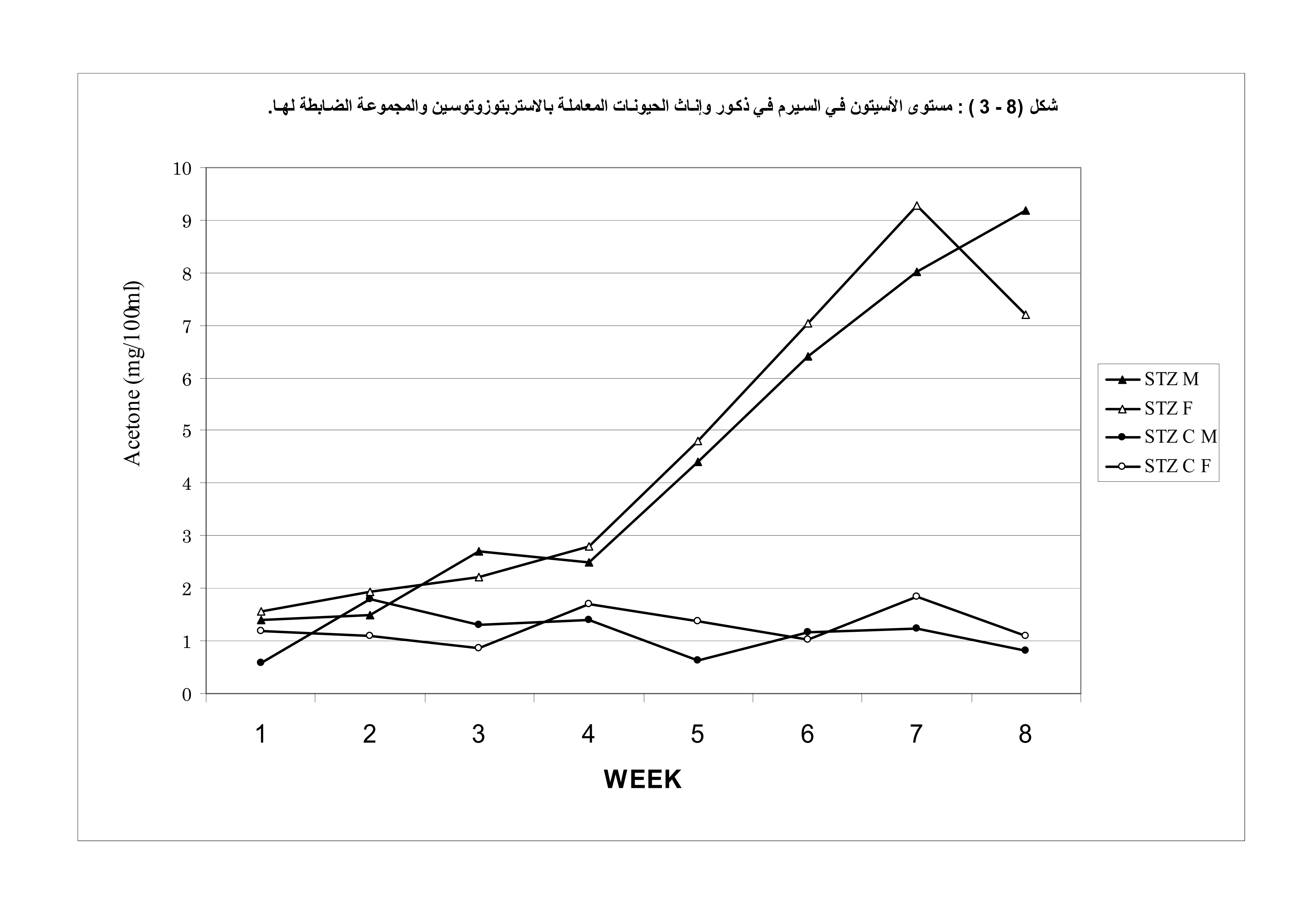
** اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة بالاستربتوزوتوسين والضابطة عند القيمة ($P<0.001$)



شكل (8 -1): مستوى الاسيتون في السيرم في ذكور واناث الحيونات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع



شكل(8 -2) : مستوى الأسيتون في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها .
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Acetone (mg/100ml)
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F



شكل (8 - 3) : مستوى الأسيتون في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.

٩. مستوى البيكربونات في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (٨-١) والشكل رقم (٨-١) متوسط تركيز البيكربونات في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز البيكربونات في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (30±2) وفي الإناث (25±1) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز البيكربونات في الذكور (24±1) وفي الإناث (25±1) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان تركيز البيكربونات في الذكور (25±0.6) وفي الإناث (21±1) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز البيكربونات في المصل للذكور (16±2) وفي الإناث (12±2) حيث وجد انخفاض كبير ومعنوي عند ($P<0.001$) ، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث.

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز البيكربونات في المصل للذكور (18±1) وفي الإناث (17±2) كان انخفاض واضح في متوسط تركيز البيكربونات وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية عند($P<0.001$)، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث.

ويوضح الشكل (٩-٢) مستوى متوسط تركيز البيكربونات في المصل لكل أسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد متوسط تركيز البيكربونات في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان بدأ في الانخفاض من الأسبوع الخامس وواصل إلى أقل مستوى في نهاية الأسبوع الثامن .

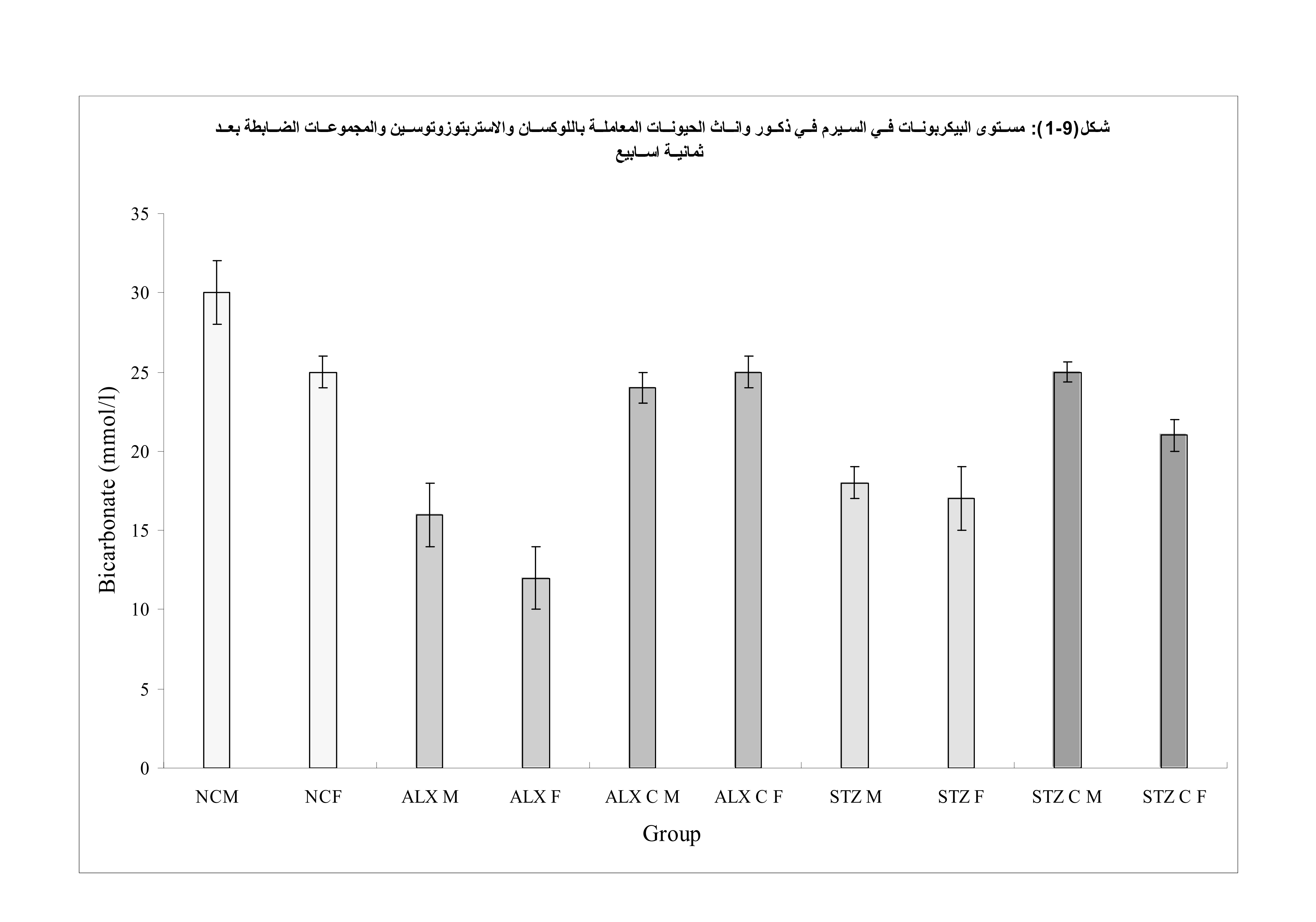
بينما يبين الشكل (٩-٣) مستوى متوسط تركيز البيكربونات في المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن مستوى متوسط تركيز البيكربونات في المصل أيضا بدأ في الانخفاض في نهاية الأسبوع الخامس ووصل إلى أدنى مستوى في نهاية الأسبوع الثامن خاصة في الإناث.

جدول رقم (٩-١): متوسط تركيز البيكربونات في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

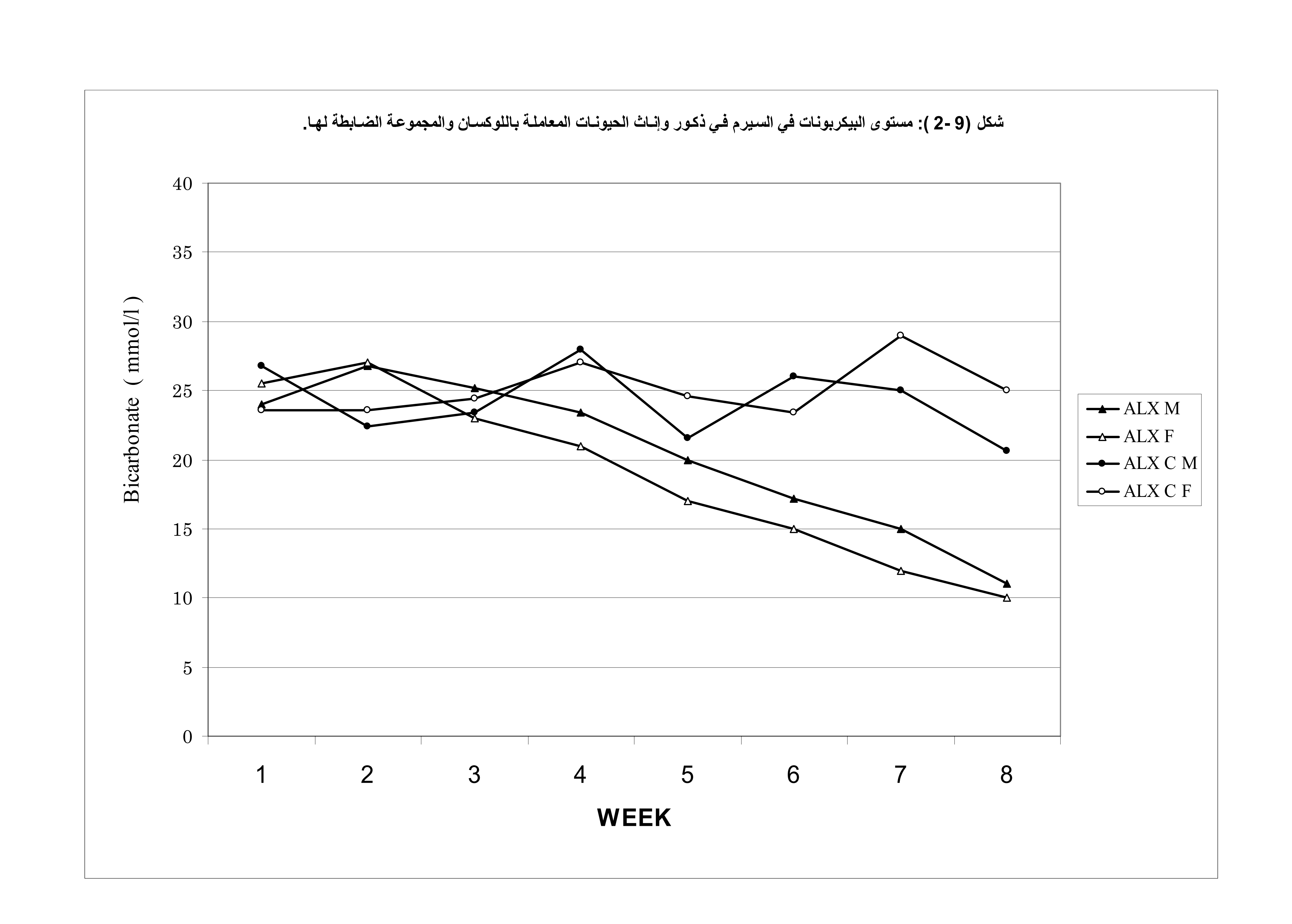
Group		Sex	Bicarbonate Level (mmol/l)
Normal Control	NC	M	30 ± 2
	NC	F	25 ± 1
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	16 ± 2 *
	ALX	F	12 ± 2 *
	ALX C	M	24 ± 1
	ALX C	F	25 ± 1
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	18 ± 1 **
	STZ	F	17 ± 2 **
	STZ C	M	25 ± 0.6
	STZ C	F	21 ± 1

* اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة باللوكسان والضابطة عند القيمة (P<0.001)

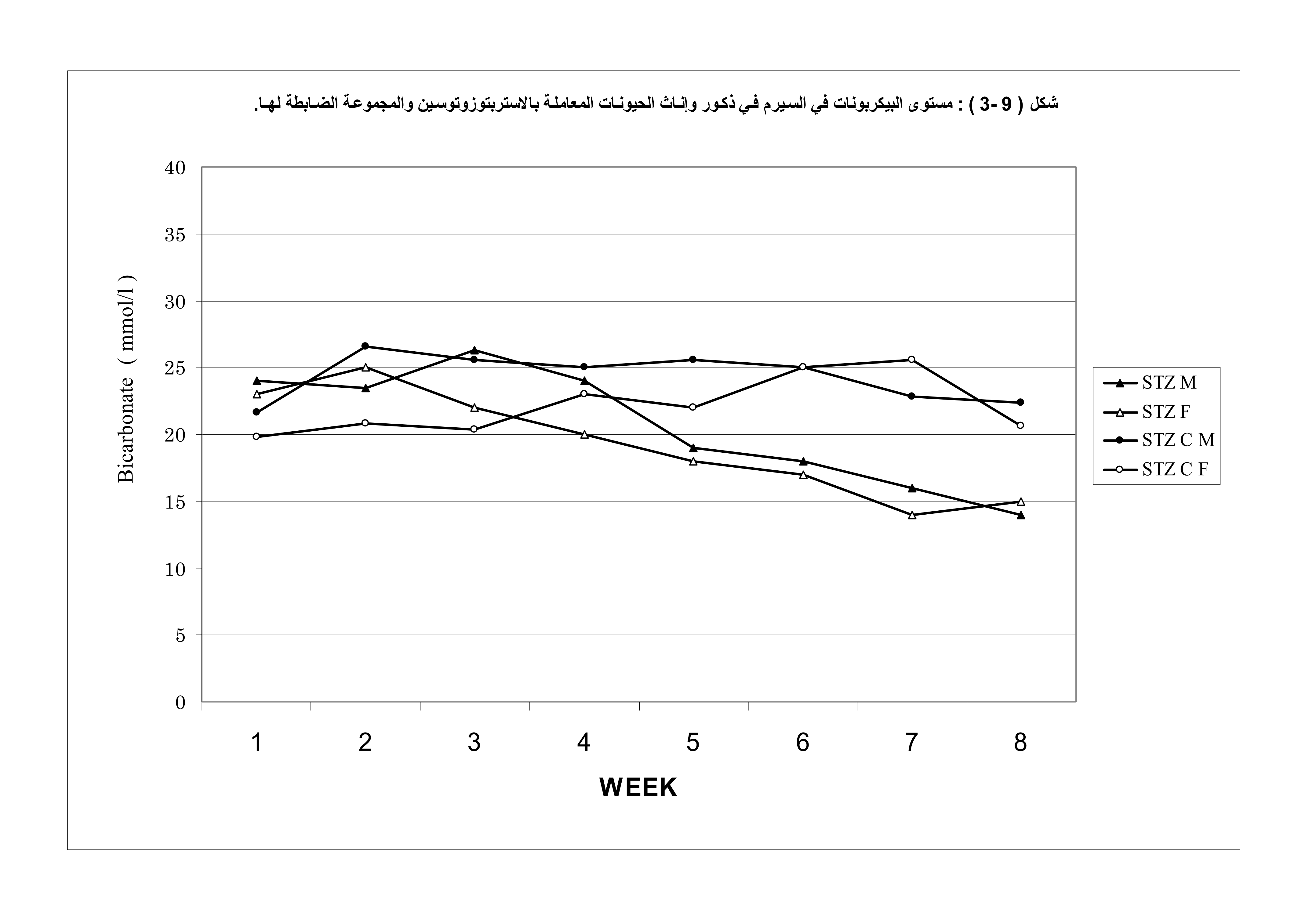
** اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة بالاستربتوزوتوسين والضابطة عند القيمة (P<0.001)



شكل(9-1): مستوى البيكربونات في السيرم في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع
35
30
25
20
15
10
5
0
Bicarbonate (mmol/l)
NCM
NCF
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F
Group



شكل (9 -2): مستوى البيكربونات في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.


شكل (9 -3) : مستوى البيكربونات في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.
Bicarbonate (mmol/l)
WEEK
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F

١٠. مستوى الأسموزية في مصل الدم:

يوضح الجدول رقم (١٠-١) والشكل رقم (١٠-١) متوسط تركيز الأسموزية في المصل لحيوانات التجربة بعد ثمانية أسابيع من بداية التجربة وكانت كالتالي:

في المجموعات الضابطة كان متوسط تركيز الأسموزية في المصل للمجموعة الضابطة لكل المجموعات (NC) في الذكور (307±1) وفي الإناث (303±1) ، وفي المجموعة الضابطة للوكسان (ALXC) كان متوسط تركيز الأسموزية في الذكور (303±2) وفي الإناث (305±2) لم يكن هناك فرق معنوي مع المجموعة الضابطة (NC)، وفي المجموعة الضابطة للاستربتوزوتوسين (STZC) كان تركيز الأسموزية في الذكور (312±1) وفي الإناث (310±1) أيضا لم يكن هناك فروق معنوية بينها وبين المجموعة الضابطة (NC) والمجموعة الضابطة (ALXC) .

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الأسموزية في المصل للذكور (324±1) وفي الإناث (330±2) حيث كان الزيادة واضحة متوسط تركيز الأسموزية وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية عند ($P<0.001$)، كما دلت النتائج على عدم وجود فرق معنوي بين الذكور والإناث .

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الأسموزية في المصل للذكور (324±2) وفي الإناث (327±2) كان الزيادة واضحة في متوسط تركيز الأسموزية وهي ذات دلالة معنوية بدرجة عالية عند($P<0.001$)، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث.

ويوضح الشكل (١٠-٢) مستوى متوسط تركيز الأسموزية في المصل في الأسبوع في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) والمجموعة الضابطة لها (ALXC) خلال مدة التجربة وهي ثمانية أسابيع ، نجد متوسط تركيز الأسموزية في ذكور وإناث المجموعة المعاملة باللوكسان بدأ في الارتفاع تدريجياً من الأسبوع الرابع و واصل الارتفاع إلى أن وصل إلى أعلى مستوى في نهاية الأسبوع الثامن.

بينما يبين الشكل (١٠-٣) مستوى متوسط تركيز الأسموزية في المصل في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين (STZ) والمجموعة الضابطة لها (STZC) نجد أن

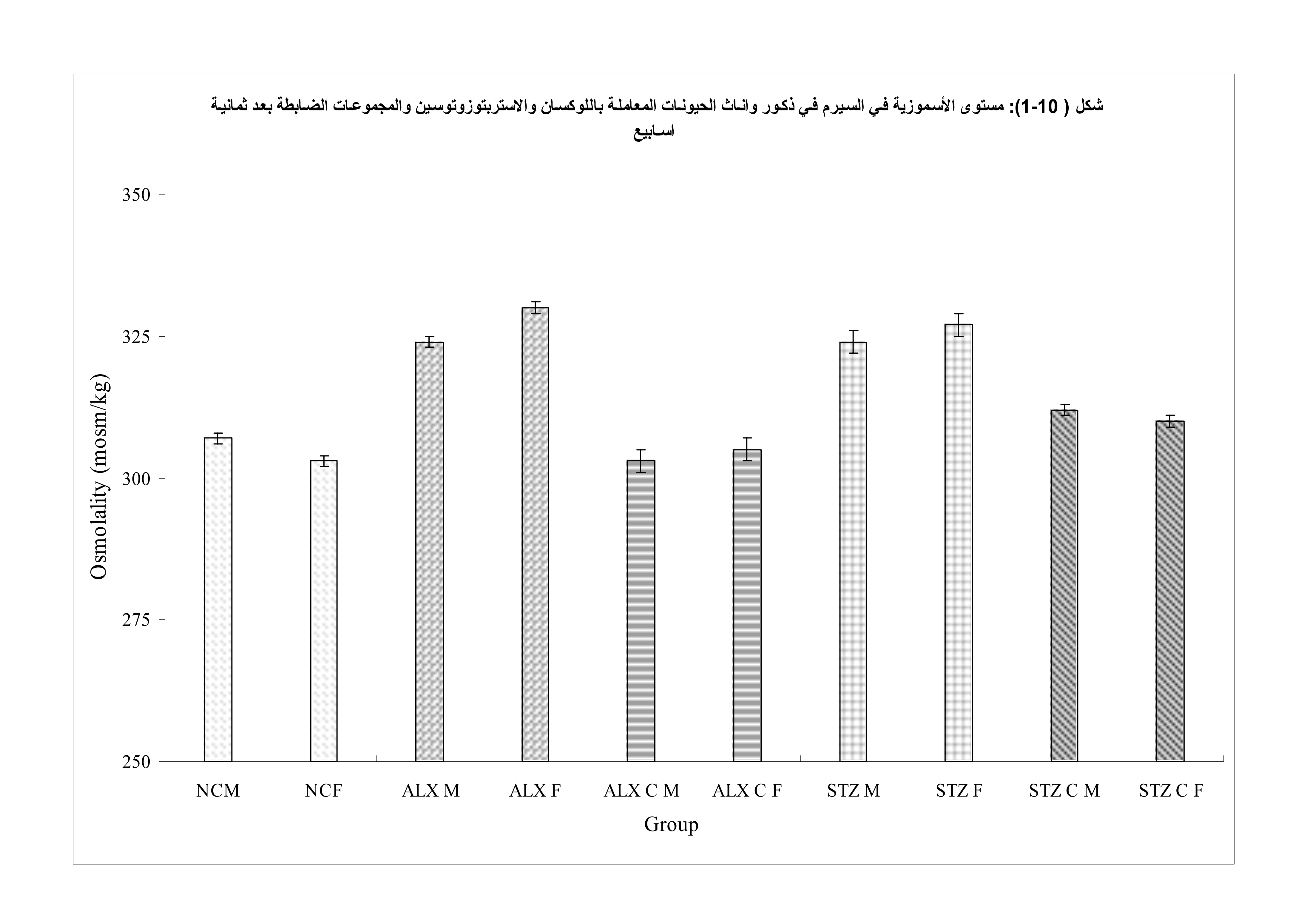
مستوى متوسط تركيز الأسموزية في المصل أيضا بدأ في الارتفاع تدريجياً من الأسبوع الثالث وواصل الارتفاع في الأسابيع التالية حتى وصل إلى أعلى مستوى في نهاية الأسبوع الثامن.

جدول رقم (١٠-١): متوسط تركيز الأسموزية في المصل في ذكور وإناث حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية أسابيع.

Group		Sex	Osmolality Level (mosm/kg)
Normal Control	NC	M	307 ± 1
	NC	F	303 ± 1
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	324 ± 1 *
	ALX	F	330 ± 1 *
	ALX C	M	303 ± 2
	ALX C	F	305 ± 2
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	324 ± 2 **
	STZ	F	327 ± 2 **
	STZ C	M	312 ± 1
	STZ C	F	310 ± 1

* اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة باللوكسان والضابطة عند القيمة (P<0.001)

** اختلاف معنوي بين المجموعة المعالجة بالاستربتوزوتوسين والضابطة عند القيمة (P<0.001)



شكل (10-1): مستوى الأسموزية في السيرم في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة بعد ثمانية اسابيع



شكل (2-10): مستوى الأسموزية في السيرم في ذكور وإناث الحيونات المعاملة باللوكسان والمجموعة الضابطة لها.
355
350
345
340
335
330
325
320
315
310
305
300
295
290
285
Osmolality (mosm/kg)
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
ALX M
ALX F
ALX C M
ALX C F



شكل (3-10) : مستوى الأسموزية في السيرم في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين والمجموعة الضابطة لها.
355
350
345
340
335
330
325
320
315
310
305
300
295
290
285
Osmolality (mosm/kg)
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
STZ M
STZ F
STZ C M
STZ C F

١١. مستوى الجلوكوز والأسيتون في البول :

يبين الجدول رقم (١١-١) والشكل (١١-١) والشكل (١١-٢) متوسط تركيز الجلوكوز والأسيتون في البول للحيوانات التجربة المعاملة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين .
في جميع المجموعات الضابطة (STZC) , (ALXC) , (NC) لم يسجل أي قيمة للجلوكوز والأسيتون في البول حيث كانت نتيجة الاختبار سالبة (Negative) .

- الجلوكوز :

في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الجلوكوز في البول عالي جداً في الذكور (18±800) وفي الإناث (24±1200) . وفي المجموعة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الجلوكوز في البول عالي جداً في الذكور (15±1150) وفي الإناث (23±900) لم توجد فروق معنوية بين المجموعات المعالجة .
ويوضح الشكل (١١-٣) متوسط تركيز الجلوكوز في البول في كل أسبوع من مدة التجربة حيث نجد أن تركيز الجلوكوز في كل المجموعات بدا في الارتفاع في نهاية الأسبوع الثاني ووصل إلى معدلات عالية كلما زادت التجربة.

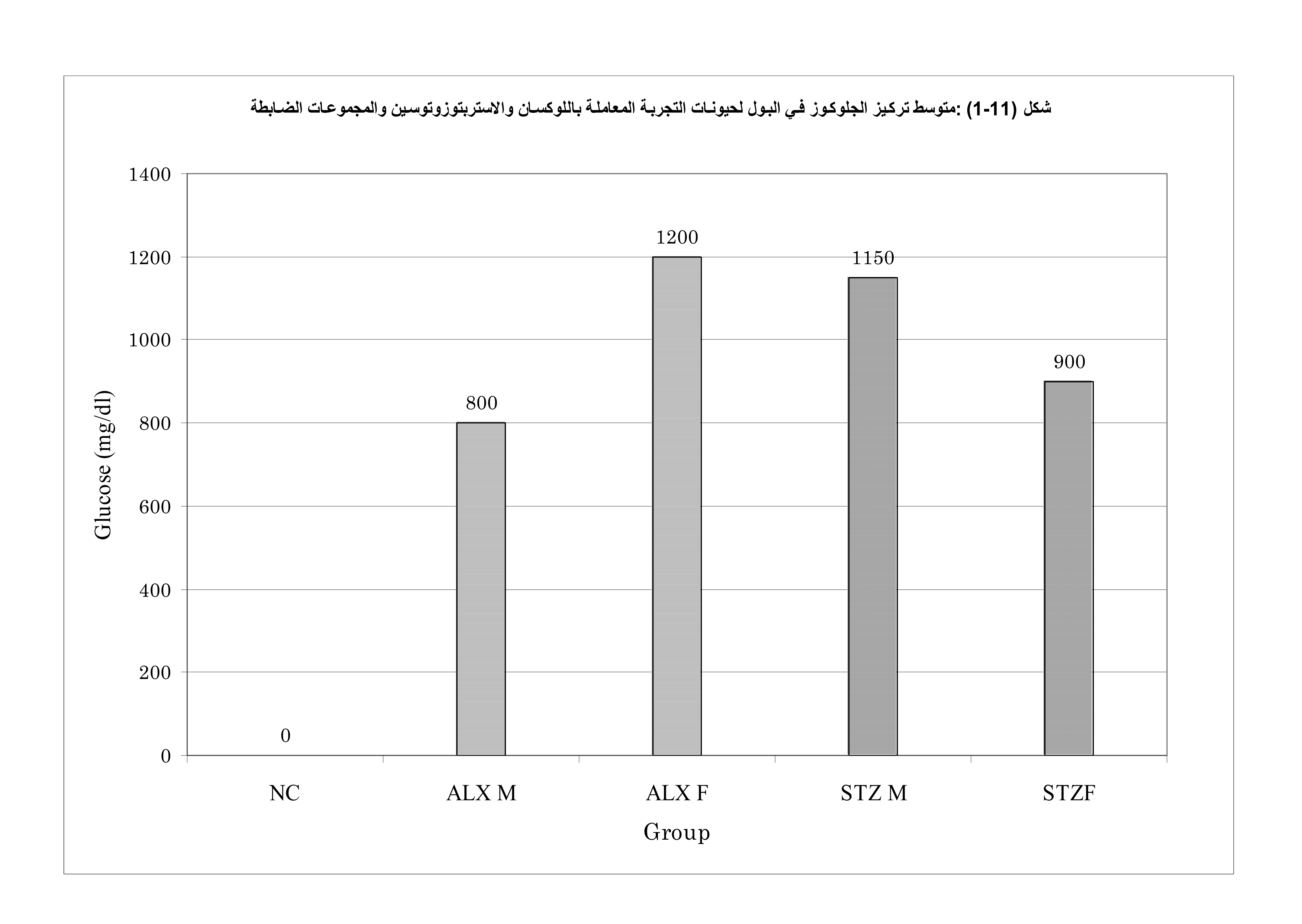
- الأسيتون :

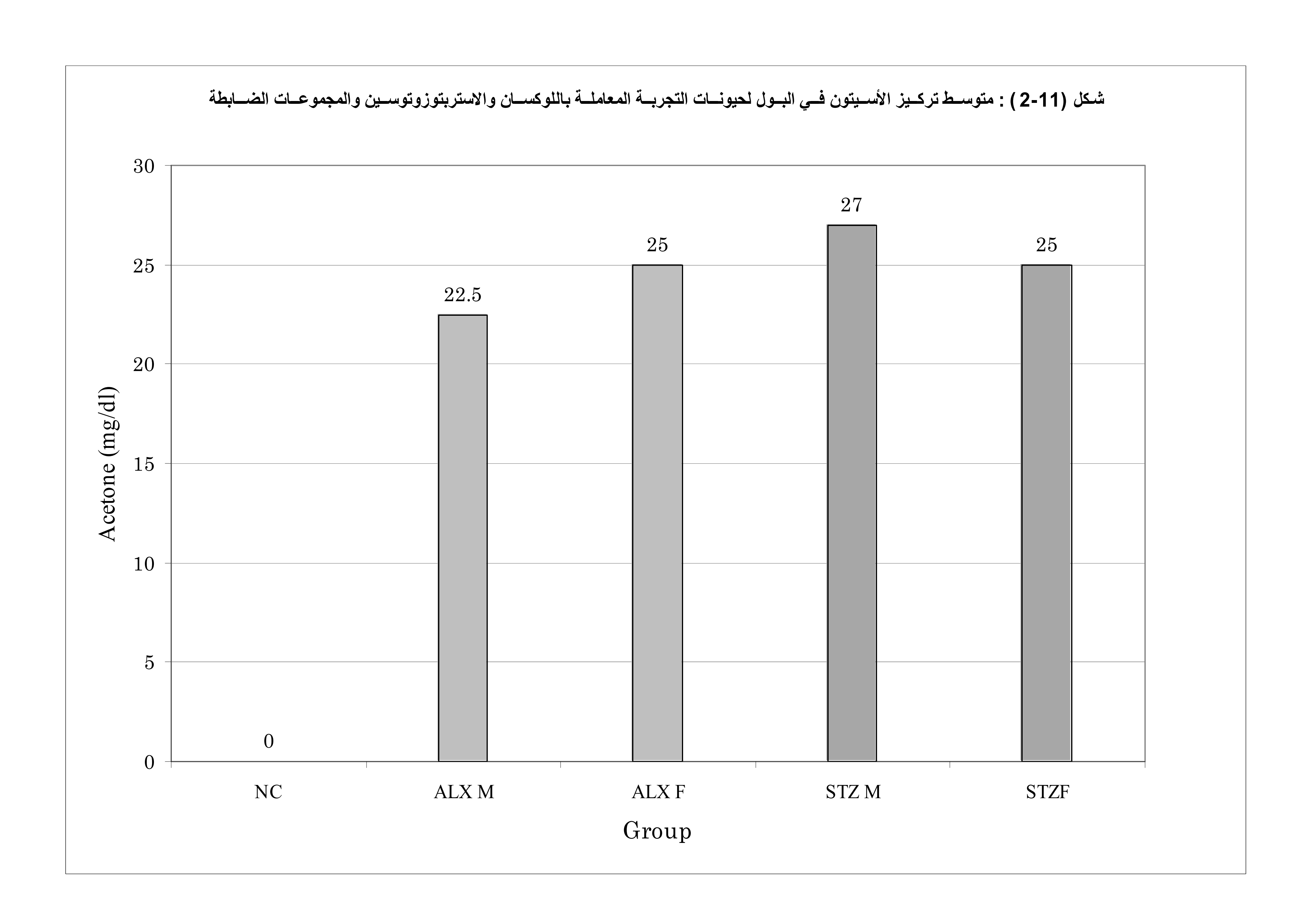
في المجموعة المعاملة باللوكسان (ALX) كان متوسط تركيز الأسيتون في البول عالي جداً في الذكور (7±22.5) وفي الإناث (8±25) . وفي المجموعة بالاستربتوزوتوسين (STZ) كان متوسط تركيز الأسيتون في البول عالي جداً في الذكور (7±27) وفي الإناث (7±25) لم توجد فروق معنوية بين المجموعات المعالجة.

ويوضح الشكل (١١-٤) متوسط تركيز الأسيتون في البول في كل أسبوع من مدة التجربة حيث نجد أن تركيز الأسيتون في كل المجموعات كان في بداية التجربة معدوم ثم بدأ في الظهور في البول في نهاية الأسبوع الرابع وهو منتصف مدة التجربة حيث بدأ في الازدياد حتى وصل إلى أعلى له في نهاية الأسبوع الثامن.

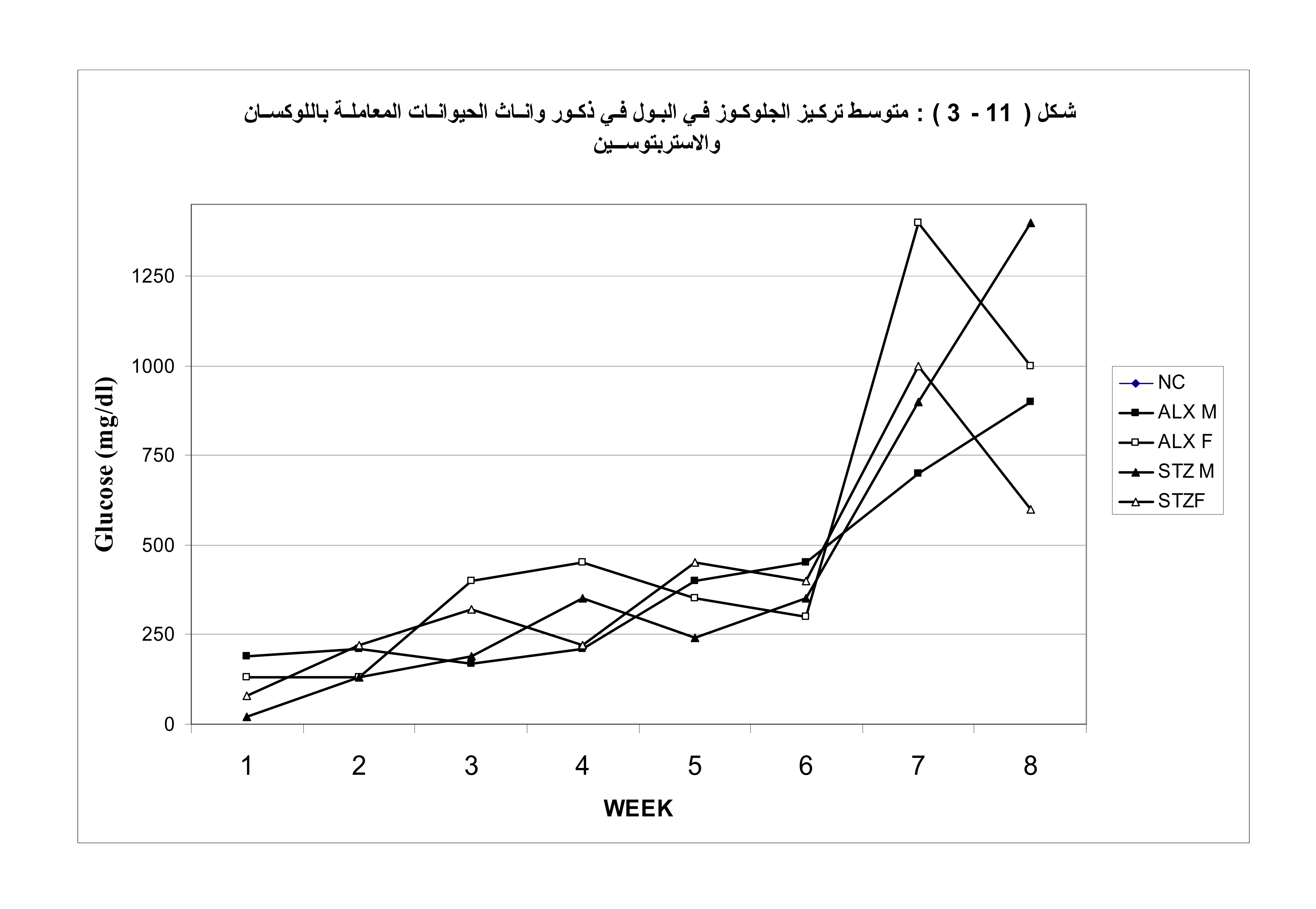
جدول رقم (١١-١): متوسط تركيز الجلوكوز والأسيتون في البول للحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين بعد ثمانية أسابيع .

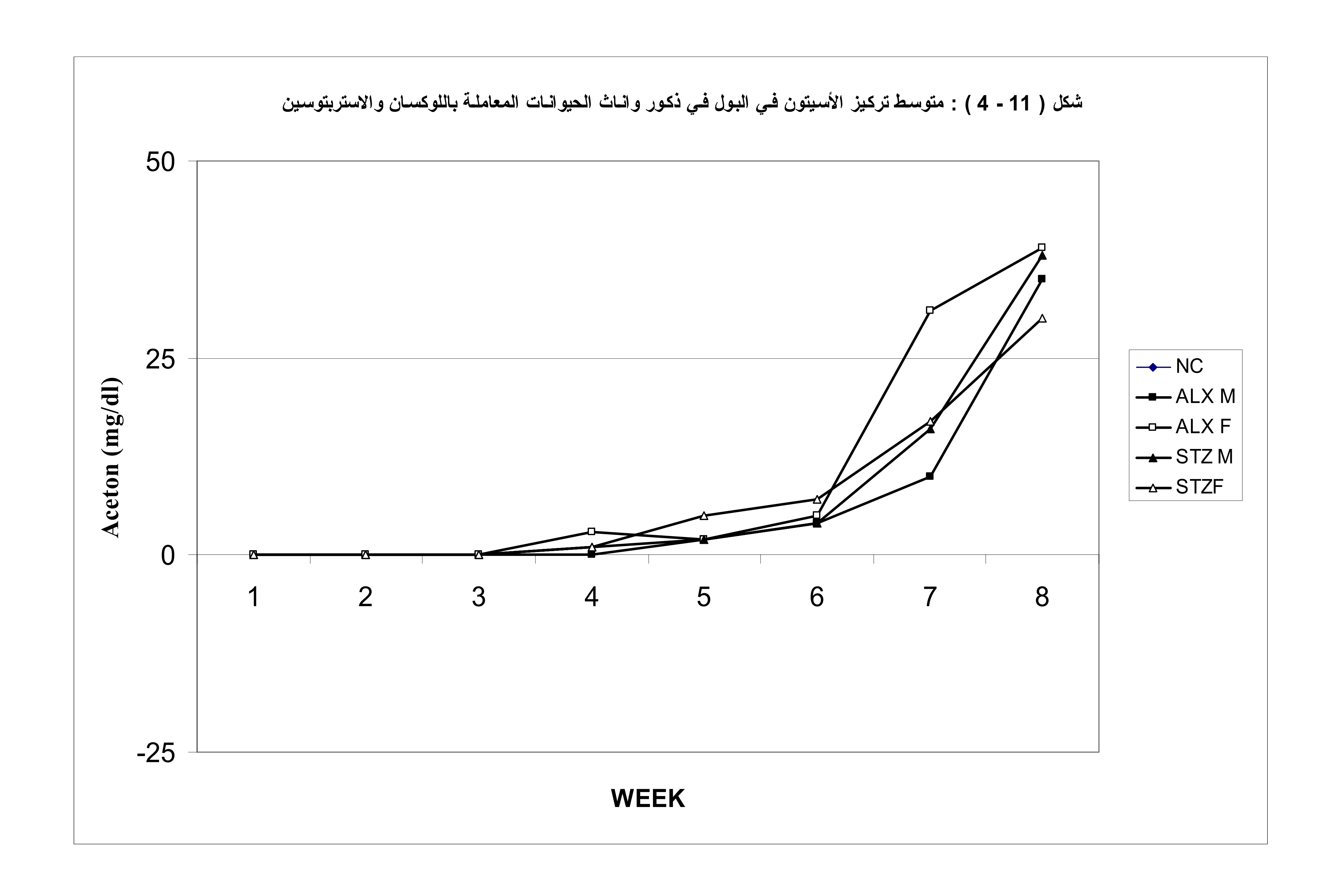
Group		Sex	Glucose Level (mg/dl)	Acetone Level (mg/dl)
Alloxan (150mg/kg) male (140mg/kg) female	ALX	M	800 ± 18	22.5 ± 7
	ALX	F	1200 ± 24	25 ± 8
Streptozotocin (40 mg/kg)	STZ	M	1150± 15	27 ± 7
	STZ	F	900 ± 23	25 ± 7


شكل (11-1) :متوسط تركيز الجلوكوز في البول لحيونـات التجربـة المعاملـة باللوكسـان والاستربتوزوتوسين والمجموعـات الضـابطة
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Glucose (mg/dl)
0
800
1200
1150
900
NC
ALX M
ALX F
STZ M
STZF
Group



شكل (2-11) : متوسط تركيز الأسيتون في البول لحيونات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين والمجموعات الضابطة


شكل (11 - 3) : متوسط تركيز الجلوكوز في البول في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوسين
Glucose (mg/dl)
0
250
500
750
1000
1250
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
NC
ALX M
ALX F
STZ M
STZF



شكل (11 - 4) : متوسط تركيز الأسيتون في البول في ذكور واناث الحيوانات المعاملة باللوكسان والاستربتوسين
50
25
0
-25
Aceton (mg/dl)
1
2
3
4
5
6
7
8
WEEK
NC
ALX M
ALX F
STZ M
STZF

الفصل الرابع

المناقشة

Discussion

المناقشــة

Discussion

وضحت نتائج الدراسة تأثير اللوكسان والاستربتوزوتوسين كمحدثات للسكري التجريبي على ذكور وإناث الجرذان وقد نتج عن مرض السكري المستحدث بعض المضاعفات الناتجة عن التغيرات في عمليات الأيض وقد سجلت هذه الدراسة التغيرات الحاصلة في مستويات الجلوكوز والهيموجلوبين المتسكر والدهون الكلية و GOT,GPT واليوريا والكرياتنين والبيكربونات ولأسيتون والأسموزية في الدم ومستويات الجلوكوز والأسيتون في البول .

وقد وضحت نتائج هذه الدراسة ان كل الحيوانات التي حقنت باللوكسان (١٤٠ملجم/كجم في الإناث و ١٥٠ملجم/كجم في الذكور) جرعة واحدة في التجويف البريتوني intraperitoneal و بالاستربتوزوتوسين (٤٠ملجم/كجم) أيضا جرعة واحده في التجويف البريتوني حدث لديها مرض السكري مع زيادة واضحة جداً في مستوى الجلوكوز في الدم والبول طيلة فترة التجربة وهذه النتائج المتحصل عليها تتوافق مع بعض الباحثين الذين استخدموا نفس الجرعات المستخدمة في هذه التجربة في حين عند استعمال جرعات صغيرة من كلا العقارين لا يحدث المرض ويبقى مستوى جلوكوز الدم اقل من 200 mg/dL كما وضح ذلك كلا من (Lev-Ran et al., 1986, Bailey and Flatt, 1997). كذلك فأن النتائج المتحصل عليها تتفق مع النتائج التي تحصل عليها Akpan (1989) والذي اظهر ان كل من اللوكسان والاستربتوزوتوسين يعتبر كنموذج لإحداث مرض السكر من النوع الأول.

تم استخدام عقار اللوكسان من قبل (Lenzen and Panten, 1988) لإحداث مرض السكري المعتمد على الأنسولين ويتم إعطاء اللوكسان عن طريق الحقن سواء تحت الجلد او في الوريد او في التجويف البريتوني وقد أشارت بعض الدراسات أن جزر البنكرياس في الإنسان تعتبر أكثر مقاومة للوكسان من الفئران .(Eizirik et al., 1994).

كذلك وجد ان الجرعة ٦٥ملجم/كجم من وزن الجسم عندما تعطى في الوريد كافية لإحداث مرض السكري (Gruppuso et al., 1990; Boylan et al., 1992) بينما عند إعطاء الجرعة تحت الجلد او في التجويف البريتوني يجب ان تكون اعلى من ٢-٣ مرات من الجرعة السابقة وقد وجد ان الجرعة اقل من ١٥٠ملجم/كجم تحت البريتوني غير فعالة لإحداث مرض السكري في الجرذان .(Katsumata et al., 1993) بالرغم من ذلك فقد وجد في هذه الدراسة ان

١٤٠ملجم/كجم قد أحدثت مرض السكري في الإناث وهذا يدل على ان الإناث أكثر حساسية لعقار اللوكسان.
وقد بينت الدراسات ان الحيوانات الصائمة قبل الحقن اكثر قابلية للوكسان (Bansal et al., 1980; Szkudelski et al., 1998). بينما المستويات العالية لجلوكوز الدم توفر حمائية جزئية من اللوكسان لان الجلوكوز يتداخل ويتفاعل مع مستقبل الجلوكوز GLUT2 مما ينتج عنه أخذ كمية قليلة من اللوكسان (Jorns et al., 1997) وهذا يتطابق مع ماتم استخدامه في هذه الدراسة حيث تم تصويم الحيوانات قبل الحقن بالعقارين.
إن الجرعة من مادة اللوكسان اللازمة لإحداث مرض السكري تعتمد على نوع الحيوان وسلالته وطرق تغذيته وطريقة الحقن وهذا يفسر اختلاف الجرعات المستخدمة في الأبحاث .

يعتبر الاستربتوزوتوسين مادة كيمائية محدثة للسكري التجريبي سواء السكري المعتمد على الأنسولين او الغير معتمد على الأنسولين (IDDM and NIDDM) وتمتاز جرعة الاستربتوزوتوسين بأنها ليست جرعة حرجة كما في اللوكسان وقد بينت دراسة (Ganda et al., 1976), ان جرعة واحدة وريديا تقع مابين ٤٠-٦٠ملجم/كجم كافية لإحداث مرض السكر التجريبي إلا أن جرعة واحدة مفردة تحت الجلد قد تكون غير فعالة لإحداث مرض السكري (Katsumata et al., 1992) لكن وجد ان استعمال جرعات أعلى من ذلك تحدث مرض السكري التجريبي .
وفي الدراسة الحالية تم تحديد الجرعة في اللوكسان و الاستربتوزوتوسين على ضوء الدراسات السابقة كذلك تم تجريب عدة جرعات مختلفة لاختيار الجرعة التي تعطي ارتفاع في مستوى الجلوكوز لفترة طويلة مع عدد وفيات قليل في الحيوانات.
وقد بينت نتائج الدراسة تأثير واضح على مستويات العينات المراد قياسها في الدم والبول يمكن توضيحها ومناقشاتها في النقاط التالية:

- تركيز الجلوكوز في الدم:

كما هو متوقع كانت هناك زيادة كبيرة ومعنوية في تركيز الجلوكوز في ذكور وإناث الحيوانات التي عولجت باللوكسان والاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة لها حيث انه من المعروف أن مركب اللوكسان والاستربتوزوتوسين يحدث مرض السكر التجريبي في ذكور وإناث الجرذان كما وضحت ذلك الدراسات التالية (West et al., 1996 Bollaffi et al., 1987; Nakatsuka et al., 1990) وقد بدأت هذه الزيادة في الحيوانات المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين في نهاية الأسبوع الأول من مدة التجربة واستمر مع تقدم التجربة يرجع

السبب في ذلك إلى تحطم خلايا بيتا المفرزه لهرمون الأنسولين، ويوضح الشكل (١- ٢) أن الإناث أكثر حساسية للوكسان حيث كان تركيز الجلوكوز فيها أعلى من الذكور إلاّ ان تلك الزيادة لم تكن معنوية. بينما كانت الزيادة في تركيز الجلوكوز في ذكور الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين عنة في الإناث كما يوضح ذلك الشكل (١-٣) ربما يرجع السبب في ذلك إلى حساسية الذكور لعقار الاستربتوزوتوسين. وقد بينت دراسات عديدة ان مرض السكري يسبب خلل في أيض الكربوهيدرات (Shepard et al.,1970; Miles et al., 1980; Eriksson and Brog,1991) وتعتبر زيادة تركيز الجلوكوز في دم الحيوانات المعالجة بهذه الصورة العالية طول مدة التجربة اكبر دليل على حدوث مرض السكري التجريبي في حيوانات التجربة هذا يوافق كل الدراسات السابقة.

- مستوى الهيموجلوبين المتسكر:

نتيجة لزيادة تركيز الجلوكوز في الدم وكما هو متوقع كانت هناك زيادة معنوية في مستوى الهيموجلوبين المتسكر في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين حيث يوجد علاقة طردية بين مستوى الجلوكوز في الدم ومستوى الهيموجلوبين فكلما زادت نسبة الجلوكوز في الدم زاد ارتباطه بالهيموجلوبين في كريات الدم الحمراء (Trivelli et. al.,1971). وقد كان هناك فرق معنوي بين الذكور والإناث المعاملة باللوكسان في مستوى الهيموجلوبين المتسكر قد يكون ذلك بسبب زيادة تركيز الجلوكوز في الإناث عنه في الذكور. بينما في الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين لم يكن هناك تأثير لاختلاف الجنس. وقد بدأ مستوى الهيموجلوبين المتسكر في الزيادة في إناث الحيوانات المعاملة باللوكسان قبل الذكور وهو في الأسبوع الثاني من بداية التجربة. أما الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين فقد زاد مستوى الهيموجلوبين المتسكر في الارتفاع في الذكور والإناث من الأسبوع الخامس من بداية التجربة.

ويعتبر ارتفاع مستوى الهيموجلوبين المتسكر مؤشر على ارتفاع الجلوكوز في الدم لفترة طويلة (Alberti and Krall, 1985). إضافة إلى ذلك فان الهيموجلوبين المتسكر يعتبر مثال واحد فقط على ارتباط السكر بالبروتينات في مريض السكر فقد يحدث ارتباط مع بروتين الالبيومين الذي يمكن قياسه إلا ان فترة ارتباطه بالسكر تكون قصيرة مقارنة بالهيموجلوبين.

ويعتبر الهيموجلوبين المتسكر مؤشر جيد على التحولات والتحكم في مرض السكري وخطورته (Creutzfeldt and Lefebure, 1988).

نتائج دراستنا مدعومة بنتائج الكثير من الباحثين الذين بينوا أن التركيز العالي للجلوكوز في الدم يرتبط بالبروتينات السائرة في الدم بما في ذلك الهيموجلوبين لينتج الهيموجلوبين المتسكر وقد وجد أن ذلك يؤثر على الكلى ويسبب اعتلال بها (Yan et al., 1994 , Schmidt et al., 1995, Pugliese et al., 1997, Bucala et al., 1991, Makita et al., 1992; Makita et al., 1994)

- مستوى الكرياتنين واليوريا في الدم:

التغيرات في مستويات كل من اليوريا والكرياتنين في الدم التي حدثت في هذه الدراسة يمكن ان تعكس الفشل في وظيفة الكلية الذي قد يكون ناتج عن سمية العقار المستخدم او ناتج مضاعفات مرض السكري.

كان هناك زيادة معنوية في تركيز الكرياتنين في ذكور وإناث حيوانات التجارب المعاملة بعقار اللوكسان والاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة لها قد يكون بسبب حدوث مضاعفات مرض السكري على الكلية حيث تتأثر الكلية كبقية أعضاء الجسم بمرض السكري كما ورد ذلك في دراسة كل من (Nosadini et al.,1993; Costa-e-Forti and Fonteles, 1995) وتعتبر الزيادة المعنوية في مستوى الكرياتنين في الحيوانات المعالجة مؤشر لحدوث خلل في وظيفة الكلية بفعل المرض. وربما قد يكون هذا الخلل في وظيفة الكلية ناتج عن تأثير سمية عقار اللوكسان (Evan et al., 1984). في المجموعة المعاملة باللوكسان كانت الزيادة كبيرة ومعنوية على الذكور والإناث على حد السواء كانت بداية الزيادة في مستوى الكرياتنين من الأسبوع الأول من بداية التجربة قد يفسر ذلك بسبب تأثير سمية عقار اللوكسان على الكلية وذلك نظراً لان التأثر من بداية التجربة في حين لو كان التأثر متأخراً لفسر ذلك كنتيجة تأثير مرض السكر على الكلية وهذا يتوافق مع النتائج التي تحصل عليها الباحث (Lenzen et al. 1996) الذي وجد ان جرعات عالية من اللوكسان قد تسبب نخر في الانيبيبات الكلوية كذلك دراسة (Evan and Luft, 1980; Bell et al., 1980, Vargas et al. 1970, Orskov et al. 1965)

في المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين أيضاً كانت هناك زيادة معنوية كبيرة في تركيز الكرياتنين في الدم في الذكور والإناث على حد السواء إلاّ أن بداية الزيادة في تركيز الكرياتنين كان في نهاية الأسبوع السادس من بداية التجربة. ونستنتج من ذلك إن تأثر الكلية كان بسبب حدوث مضاعفات السكري على الكلية وليس ناتج عن سمية عقار الاستربتوزوتوسين وهو بعكس المتحصل عليه في المجموعة المعاملة باللوكسان وهذا يوافق كل من (Steffes et al.

بالرغم ان هناك دراسات تفيد ايضاً بسمية عقار الاستربتوزسين على (1980, Rash, 1979
الكلية (Rerup, 1970 ,Weiss, 1982, Levine et al., 1980, Hall-Craggs et al. 1982,
ونستنتج ان رغم سمية عقار الاستربتوزوتسين الا انها اقل من اللوكسان على (Sadoff, 1970
الكلى وهذا يتفق مع استنتاج (Evan et al., 1984; Yong and Bleasel, 1986).

رغم أن مستوى اليوريا في الدم يعتبر مؤشراً غير حساس لوظيفة الكلية إلاّ انه يعتبر مؤشر جيد على عملية أيض البروتينات وفي الدراسة الحالية وجد زيادة معنوية في تركيز اليوريا في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة باللوكسان مقارنة مع المجموعة الضابطة لها ، وقد بدأت الزيادة في مستوى اليوريا بالارتفاع في ذكور وإناث هذه المجموعة في الأسبوع السادس من بداية التجربة. ويفسر ذلك بأنه نتيجة طبيعية لحدوث مرض السكري إذا يبدأ الجسم في عملية أيض البروتينات . أما المجموعة المعاملة بالاستربتوزوتوسين أيضاً كانت هناك زيادة معنوية في مستوى اليوريا مقارنة مع المجموعة الضابطة لها ، بدأت هذه الزيادة في الظهور في نهاية الأسبوع السادس من بداية التجربة ووصل إلى أعلى مستوى في نهاية التجربة .

نستنتج من النتائج السابقة الذكر والملاحظات على مستوى اليوريا خلال مدة التجربة ان مرض السكري يؤثر على أيض البروتينات كلما زادة المدة
(McMillan,1970,1974,1976;Johnson and Wales,1976; Jefferson et al., 1981)

- الإنزيمات الناقلة للأمين (GPT), (GOT):

يؤثر مرض السكري على وظائف الكبد (Rossetti et al., 1993; Mehvar and Reynolds, 1994) ويعتبر التغير في مستويات إنزيما (GPT), (GOT) مؤشر على حدوث ذلك التأثير وفي نتائج الدراسة وجد في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة بعقار اللوكسان انخفاض معنوي في مستوى (GOT) خاصة في الإناث قد يكون ناتج هذا الانخفاض عن تأثير مرض السكري على الكبد وهو المتوقع لان الانخفاض كان في المراحل الأخيرة من مدة التجربة وهذا يدعم انه بفعل ظهور المضاعفات الناتجة عن داء السكري أو قد يكون هذا التأثر ناتج عن سمية عقار اللوكسان نظراً لان التأثير كان في الإناث واضحاً أكثر من الذكور .

وفي ذكور وإناث الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين كان مستوى (GOT) مقارب للمجموعة الضابطة ولم يلاحظ تغير واضح . بينما كان هناك زيادة معنوية في تركيز إنزيم (GPT) في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة لها . إن مجمل التغيرات الحاصلة في مستوى (GPT), (GOT) في المجموعات المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين تعكس بصورة مباشرة خلل في وظيفة الكبد

قد يكون ناتج عن آلية تأثير مرض السكر على الكبد كما اوضح كل من (Thor et al. 1985, Damasceno et al., 2002, Tagami et al. 1992) او قد يكون ناتج عن السمية التي يسببها العقارين على الكبد فقد بينت دراسة (Szkudelski et al., 1998, Seckin et al., 1993, Park et al., 1995) ان اللوكسان يعتبر سام لخلايا الكبد ويسبب نخر في الكبد.

وقد فسر بعض الباحثين أن الخلل في وظيفة الكبد في مرض السكري المستحدث باللوكسان والاستربتوزوتوسين قد يعزى إلى انخفاض او انعدام تركيز هرمون الأنسولين (Lev-Ran et al., 1986; Garcia-Webb and Bonser, 1985).

كذلك تم توضيح ان استحداث مرض السكري المعتمد في طبيعته على هرمون الأنسولين في الحيوانات بواسطة المواد الكيمائية اللوكسان والاستربتوزوتوسين يقود الى تغيرات واضحة وملحوظة في نشاط انزيم الاوكسيديز المتعدد الوظائف في الكبد (Barnett et al., 1988)

كذلك بينت الدراسات التالية (Thomas et al., 1987; Favreau and Shenkonman, 1987; Vega et al., 1993) تغيرات في تجمعات الإنزيمات التنفسية الخلوية (السايتوكروم) مع ارتفاع في مستويات بعض البروتينات .

- مستوى الدهون الكلية في الدم:

كانت هناك زيادة كبيرو ومعنوية في تركيز الدهون الكلية في دم ذكور وإناث الحيوانات المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين وكان ذلك متوقع نتيجة ما يحدثه مرض السكري من خلل في أيض الدهون (Scow et al.,1964, Bell and Hye, 1983) وكانت الزيادة واضحة أكثر في الإناث قد يرجع السبب في ذلك إلى تركيب جسم الأنثى واحتواه على مواد دهنية أكثر من جسم الذكر وكما هو معروف في مرض السكري فان الجسم يلجأ إلى استعمال المواد الدهنية لإنتاج الطاقة بدل المواد الكربوهيدراتيه.

كانت بداية زيادة الدهون الكلية في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة باللوكسان في الأسبوع الثالث من بداية التجربة وفي الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين في الأسبوع الرابع من بداية التجربة قد يكون ذلك ان الجسم كان يعتمد على مصادر كربوهيدراتيه في البداية ثم اعتمد على أيض المواد الدهنية وبالتالي زاد مستوى الدهون الكلية في الدم.

ان النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة تتوافق مع كثير من الباحثين حيث وجدوا ان الجرذان المصابة بمرض السكر نتيجة المعالجة باللوكسان والاستربتوزوتوسين ارتفاع في الدهون الكلية مع ارتفاع تركيز الجلوكوز (Ishihava et al., 2000; Demasceno et al., 2002) ويعزى ارتفاع مستوى الدهون إلى غياب الأنسولين الذي يؤثر على إنزيم الليبيز الذي يعمل على تحلل

الجلسيردات الثلاثية المخزنة وانبثاق كميات كبيرة من الأحماض الدهنية في الدم (Guyton and Hall, 1997) وقد وجد Chait (1996) and McNeill (1999) ان الزيادة المفرطة في مستوى الجليسردات الثلاثية في الدم يحدث بصورة متكررة في مرض السكري .

من ناحية أخرى في الدراسة التي قام بها (Andrade et al. 2000) على الجرذان التي حقنت ١٢٠ملجم/كجم من اللوكسان وصلت الجليسردات الثلاثية إلى أعلى مستوى في اليوم التاسع من بداية التجربة وأظهرت الدراسة انخفاض واضح في اليوم العشرين بينما في المجموعة التي حقنت بالاستربتوزوتوسين ٦٠ملجم/كجم زادت الجليسردات الثلاثية بصورة تدريجية ووصلت إلى أعلى المستويات في اليوم العشرين ويفسر هذا التناقض والاختلاف بين هذه النتائج والنتائج المتحصل عليها في الدراسة الحالية إلى الاختلافات في أنواع الحيوانات ونوع السلالة وجرعات اللوكسان والاستربتوزوتوسين التي تم استعمالها في هذه الدراسة

- مستوى الأسيتون في الدم:

وضحت نتائج الدراسة زيادة معنوية في تركيز الأسيتون في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة بعقار اللوكسان مقارنة بالمجموعة الضابطة لها، بدأت هذه الزيادة في الظهور في نهاية الأسبوع الخامس من بداية التجربة.

كذلك كانت الزيادة معنوية في تركيز الأسيتون في ذكور وإناث الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين مقارنة مع المجموعة الضابطة لها كانت بداية هذه الزيادة في الأسبوع الخامس من بداية التجربة، ويلاحظ في كلا المجموعتين أن ظهور الأسيتون وزيادة تركيزه كان في مرحلة متأخرة من بداية التجربة وهو نتيجة طبيعية لمرض السكري خاصة في المراحل الأخيرة من حدوث المرض ويرجع السبب في ذلك إلى انه عندما يعجز الجسم عن استخدام الجلوكوز المتوفر في الدورة الدموية يتم الاستعاضة بالمواد الدهنية لتتم عملية أيض لها وينتج عن ذلك ما يسمى بالأجسام الكيتونية (Keton Body's) وهي حمض اسيتو أستيك (CH_3COCH_2COOH) وحمض بيتا هيدروكسي بيوتريك ($CH_3CH_2OHCH_2COOH$) ويعتبر زيادة تركيز الأسيتون مؤشر خطير على تقدم مضاعفات مرض السكري على الجسم.

تفسر زيادة الأسيتون في الدم إلى زيادة مجموعة الدهون الكلية في غياب الأنسولين يتم استخدام هذه الدهون للحصول على الطاقة وناتج أيض هذه المواد يودي إلى تراكم الأجسام الكيتونية في الدم (Alberti and Krall, 1985).

- مستوى البيكربونات في الدم:

من الملاحظات المهمة في هذه الدراسة هي أن مرض السكر المستحدث نتيجة للوكسان والاستربتوزوتسين أدى إلى انخفاض مستوى البيكربونات في الدم حيث تعتبر البيكربونات محلول منظم (Buffer) وهو من أهم المحاليل المنظمة في الجسم حيث يحافظ على المعدل الطبيعي للأس الهيدروجيني ويعتبر انخفاض مستوى البيكربونات مؤشر على حدوث ارتفاع في حموضة الدم داخل الجسم. وقد أوضحت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة بالاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعة الضابطة لها بدأت هذا الانخفاض في نهاية الأسبوع الخامس وهذا يدل على ارتفاع حموضية الدم في المراحل الأخيرة من التجربة نتيجة زيادة الأجسام الكيتونية في الدم.

وفي الحيوانات المعاملة باللوكسان كانت الانخفاض واضح في الذكور والإناث ولم تكن معنوية عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة كذلك كانت الانخفاض في الأسبوع الخامس من بداية التجربة.

ويعزى هذا الانخفاض إلى التكون الزائد للأحماض الكيتونية الناتجة عن أيض الدهون فقد اثبت الكثير من الباحثين إلى أن الأجسام الكيتونية هي أحماض انفصلت وتحللت لتنطلق ايونات الهيدروجين في سوائل الجسم التي تزيد حموضية الدم ويعمل منظم البيكربونات (HCO_3) لمعادلة الحموضة الناتجة وعند قياس البيكربونات نجد أنها في مستويات منخفضة مقارنة بالمستويات الطبيعة (Keen and Jarrett, 1982).

- مستوى الأسموزية في الدم:

بينت نتائج الدراسة الحالية زيادة معنوية في تركيز الأسموزية في ذكور وإناث الحيوانات المعاملة باللوكسان مقارنة مع المجموعة الضابطة لها بدأت هذه الزيادة في الأسبوع الرابع من مدة التجربة وهو منتصف التجربة وهذا يدل على تأثير مرض السكري على الأسموزية حيث ان ارتفاع الأسموزية يؤدي خروج السوائل من الخلايا. في الحيوانات المعالجة بالاستربتوزوتوسين أيضا كانت هناك زيادة معنوية في الذكور والإناث مقارنة مع المجموعة الضابطة هذه الزيادة في الحيوانات المعالجة كانت متوقعة لان من مضاعفات مرض السكري ارتفاع تركيز الأسموزية وما يدلل على ذلك ان ارتفاع مستوى الأسموزية ظهر في الأسبوع الخامس من بداية التجربة.

ان زيادة الأسموزية في حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان و الاستربتوزوتوسين يعزى الى الارتفاع المفرط في مستوى سكر الدم والارتفاع المفرط في الأجسام الكيتونية في الدم وزيادة مستوى اليوريا والكرياتنين والتي تم ملاحظتها في هذه الدراسة وهذا يتفق مع الدراسات التالية (Keen and Jarrett, 1982; Creutzfeldt and Lefebvre, 1988) ويودي ارتفاع الأسموزية في الدم إلى سحب الماء من الخلايا وتسبب الأسموزية المفرطة في البلازما حالة عدم الوعي التي تعرف بغيبوبة الأسموزية المفرطة (Creutzfeldt and Lefebvre, 1988)

- تركيز الجلوكوز والأسيتون في البول:

في هذه الدراسة كانت هناك زيادة كبيرة جداً في مستويات السكر في بول حيوانات التجربة المعاملة باللوكسان والاستربتوزوتوسين بدأت الزيادة في الظهور في الأسبوع الثاني من بداية التجربة وتعتبر نتيجة متوقعة نظرا لارتفاع تركيز الجلوكوز في الدم وتعدية العتبة الكلوية و قد يكون ناتج عن ضعف وظيفة الكلية بسبب مرض السكر المستحدث او سمية العقار على الكلية كما وضح ذلك سابقاً.

كذلك وضحت نتائج الدراسة زيادة كبيرة في مستوى الأسيتون في البول في الحيوانات المعالجة بعقار اللوكسان والاستربتوزوتوسين مقارنة بالمجموعات الضابطة لها يعزى هذه الزيادة إلى زيادة الأجسام الكيتونية الناتجة عن أيض الدهون كذلك الخلل الوظيفي في الكلية كانت بداية ظهور الأسيتون في البول في نهاية الأسبوع الرابع من بداية التجربة أي في منتصف التجربة .

الخاتمة والتوصيات

- بالرغم من الاختلافات الواضحة والبارزة في الاستجابات الأيضية الناتجة من تأثير اللوكسان و الاستربتوزوتوسين إلا انه يمكن ان كل واحد منهما يحدث مرض السكر التجريبي باستخدام المواد الكيمائية في حيوانات التجارب وخاصة الجرذان البيضاء.
- نستنتج من هذه الدراسة أن عقار الاستربتوزوتوسين يعطي نتائج أفضل من عقار اللوكسان في إحداث مرض السكري التجريبي مع انخفاض عدد الوفيات إضافة إلى ذلك فإن الحالات الأيضية التي تحدث نتيجة استعمال الاستربتوزوتوسين تمثل بصورة اقرب الحالات الأيضية التي تمت ملاحظاتها في الإنسان.
- أن سمية اللوكسان والاستربتوزوتوسين لا يقتصر تأثيرها على خلايا بيتا في البنكرياس لكن يؤثران أيضا على الكلى والكبد لذلك فإن التغيرات الأيضية التي نتجت في حيوانات التجربة قد تكون ناتجة بفعل مضاعفات مرض السكر المستحدث او قد تكون نتجت عن تأثر الكلية والكبد بسمية العقارين.
- أن سمية عقار اللوكسان على الكبد والكلى أكثر من عقار الاستربتوزوتوسين.
- أن الإناث تعتبر أكثر حساسية لعقار اللوكسان مقارنة بالذكور وتعتبر الجرعة المستخدمة ١٤٠ملجم/كجم في الإناث و ١٥٠ملجم/كجم مناسبة لإحداث مرض السكر التجريبي في الجرذان البيضاء.
- نتج عن مرض السكر المستحدث بعقار للوكسان والاستربتوزوتوسين زيادة في الأسيتون والأسموزية وانخفاض في البيكربونات.
- إن عقار الاستربتوزوتوسين لا يسبب مرض السكري في الإنسان وعلى ذلك فأن مرض السكري الناتج في حيوانات التجارب لا تعمم نتائجه على الإنسان.
- أن مستوى الهيموجلوبين المتسكر يعتبر أفضل مؤشر على التحكم في حالة مرض السكري.
- إن اختلاف نتائجنا مع نتائج الباحثين يعزى إلى اختلاف الجرعة ونوع الحيوان والسلالة وبداية ظهور مرض السكري ومستوى الجلوكوز قبل الحقن وكمية الدهون في الجسم والحالة الغذائية للحيوان.



الملخص باللغة الإنجليزية

English Summary

English Summary

EFFECT OF STREPTOZOTOCIN AND ALLOXAN AS INDUCING AGENTS FOR EXPERIMENAL TYPE-I DIABETES IN ALBINO RATS

Diabetes mellitus is a clinical syndrome affecting millions of people allover the world it acting on all cell and all type of different tissues . It is defined by (WHO) as a chronic state of hyperglycemia due to absolute or relative lack of insulin caused by insulin antagonists and/or a decrease in the number and/or the sensitivity of insulin receptors. Lack of insulin whether absolute or relative may be attributed to genetic factors or environmental factors or both. Diabetes mellitus affects the metabolism of carbohydrate, protein, fat, water, and electrolytes. Death may result from acute metabolic decomposition or long standing metabolic derangement that leads to permanent irreversible functional and structural changes in the cells of the body.

Due to the importance of diabetes mellitus and its complications, the present study was designed to compare between tow chemical compounds, alloxan (ALX) and streptozotocin (STZ) which are used for chemical induction of experimental diabetes mellitus, in order to find out which of the two drugs is more effective as a diabetogenic agent and has less direct nephrotoxic and hepatotoxic effects apart from its direct toxic effects on pancreatic B-cells especially in the period before the appearance of the characteristic complications of diabetes.

Two hundred adult male and female albino rats (n= 100 for each) were involved in the present study. They were divided into the following groups:

- STZ- treated groups (n= 40): consisted of 20 male and 20 female rats which were intraperitoneally injected with STZ in a dose of 40 mg/kg body weight.
- Alloxan-treated groups (n= 40): consisted of 20 male and 20 female rats which were intraperitoneally injected with alloxan in a dose of 150 mg/kg body weight and 140 mg/kg body weight respectively.
- Vehicle-treated groups (n= 80): consisted of 4 equal male and female subgroups (n= 20 for each). Two subgroups of both sexes were intraperitoneally injected with the solvent of STZ and the other two were intraperitoneally injected with the solvent of alloxan. All these subgroups served as control groups.
- Untreated control groups (n= 40): consisted of equal male and female subgroups. They were not treated with drugs or injected with solvents.

Blood samples were withdrawn from all animals weekly over a period of 8 weeks and by using accurate methods of analysis, the serum levels of glucose, glycosylated hemoglobin, acetone, total lipids, urea, creatinine, bicarbonate, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvate transaminase (GPT) and osmolality were determined.

In addition, the urinary concentrations of glucose and acetone were measured weekly throughout the total period of the study (8 weeks), using suitable methods of analysis.

The results of the present study revealed:

- A significant progressive increase in blood glucose levels in both alloxan and STZ-treated rats compared to the control rats starting from the first week of the experiment.

- A significant progressive rise in the serum levels of glycosylated hemoglobin and total lipids in both Alloxan and STZ-treated rats compared to the control rats starting from the 4^{th} week of the experiment.
- A decrease in serum levels of GOT that was significant in alloxan-treated female rats but not in STZ-treated rats compared to control rats.
- A significant progressive rise in serum levels of GPT in both alloxan and STZ-treated rats compared to the control rats starting from the 3^{rd} week and the 5^{th} week respectively. This indicate early hepatotoxic effect of alloxan.
- A significant progressive increase in serum levels of creatinine in both alloxan and STZ-treated rats compared to the control rats starting from the 6^{th} week of the experiment. However, serum levels of urea showed a progressive increase that was significant in alloxan-treated rats but was insignificant in STZ-treated rats compared to the control rats and starting from the 6^{th} week of the experiment. This indicate that alloxan is more nephrotoxic.
- A significant progressive elevation in serum levels of acetone associated with a significant progressive decrease in serum levels of bicarbonate starting from the 5^{th} week of the experimental period in both alloxan and STZ-treated rats compared to the control rats.
- A significant progressive rise in serum osmolality starting from the 3^{rd} week and reaching its maximum at the end of the experimental period, in both alloxan and STZ-treated rats compared to the control rats.

- Urinary concentrations of both glucose and acetone were significantly and progressively increased starting from the 3rd week and 5th week of the experimental period in both alloxan and STZ-treated rats respectively, when compared to the control rats.

The previous results were discussed in details in light of the findings of other investigators and it could be concluded that:

- Alloxan and STZ can be used as an effective chemical agents for induction of a model of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in experimental animals (adult albino rats).
- For induction of DM in adult albino rats, alloxan must be intraperitoneally injected in a dose of 140 mg/kg body weight for females and 150 mg/kg body weight for males, while STZ must be intraperitoneally injected in a dose of 40 mg/kg body weight. However, the dose may differ according to the animal species and strain, the route of administration, and the blood glucose level before administration.
- Alloxan is more nephrotoxic and hepatotoxic to adult albino rats than STZ.
- Glycosylated hemoglobin can be used as a good index for the duration, severity, and lack of control of D.M. In addition, it reflects the presence of impaired renal function in neglected DM.
- Untreated experimentally-induced DM is often associated with metabolic changes similar to those occurring in IDDM patients such as hyperlipidemia, hyperketonemia and hyperosmolality together with decreased blood levels of bicarbonates and increased urinary concentrations of acetone. These changes may lead to diabetic ketoacidosis, hyperventilation, coma and even death.

- In experimentally induced DM, both the direct toxic effects of the drug used for induction of DM such as alloxan or STZ and the effect of diabetes itself must be considered when evaluating the disturbance in the functions of any organ such as liver, kidney, pregnancy…etc. Therefore, further biochemical and histopathological studies and other investigations must be performed in this field to differentiate between these two effects.





References

References

Abdel–Aziz , S.F. (1992): *In vitro* study of the effect of ascorbic acid on the adrenergic response of isolated seminal vesicles of normal and STZ- experimentally diabetic albino rats. Proc. Zool. Soc . A.R.Egypt,Vol.23 Part 1.

Abe, A.; Kawazoe,C.; Kondo,Y.; Sato, K.(1998): Vascular responsiveness in alloxan – induced diabetes – susceptible (ALS) and resistant (ALR) mice. J. Vet. Med . Sci.; 60(10) : 1119 – 1125

Abu Zeid, H.A.H. and Al-Kassab, A.S.K. (1992): Prevalence and Health car. features of hyperglycemia in semi urban-rural communities in southern Saudi Arabia. diabetes care. 15:484-489

Akpan, J.O. (1989): Reduction in blood and urine glucose levels in STZ and alloxan diabetes by phenazine methosulfate. Acta diabetol. Iat. 26:195-201.

Alberti, K.G.M. and Krall, L.P. (1985): The diabetes Annual, 1,2,3, Elsevier, Amesterdam.

Allen, F.M.(1913) : Studies concerning glucosuria and diabetes. Harvard University Press, Cambridge , Mass.

Andrade, S.I.; Monsalve, M.C.R.; De la Pena, J.E.; Polanco, A.C.; Palmino, M.A. and Velasco, A.F. (2000): Streptozotocin and alloxan in experimental diabetes: comparison of the two models in rats. Acta Histochem. Cytochem. 33(3): 201-208

Arison, R. N. and Feudale, A. (1967): Induction of renal tumor by streptozotocin in rats. Nature (London), 214: 1254.

Arison, R.N.**; Ciaccio, E.I.; Glitzer, M.S.; Cassaro, J.A. and Pruss, M.P.(1967):Light and electron microscopy of lesion in rats redered diabetic with streptozotocin-Diabetes, 16 : 51**

Atchley, D.W., Loeb, R.F. and Richards, D.W. :(1932): A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. J. Clin. Invest. 12: 279-326.

Atkinsson, M.A., Maclaren, N.K. (1994): The pathogenesis of insulin dependent diabetes. N. Engl. J. Med. 331: 1428-1436.

Bacchus, R.A., Bell J.l., Madkour, M. and Kilshaw, B. (1982): The prevalence of diabetes mellitus in male Saudi Arabs. Diabetogia 23:330-332

Bailey ,C.C **and Bailey ,O.T (1943) : The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan ; prelininary report .JAMA; 122:1165.**

Bailey ,C.C**. :(1949) : Alloxan diabetes. Vitamins , Hormanes , 7: 365**

Bailey, C. and Flatt, P. (1997): Animal syndromes of non-insulin dependent diabetes mellitus. In “Textbook of diabetes”, ed.by J., Pickup and G. Williams, Blackwell Science, London, pp.23. 1-23,5.

Bailey, C.C. (1947): Alloxan diabetes In the “treatment of diabetes " E.P. Joslin; H.F. Root ; P. white and A. Marble, eds.; 8th ed. Lea & febiger, Puble.; Philadelphia; p.178 . federation proc. 11:112

Banerji, M., and Lebovitz, H. (1989): Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. Diabetes 38: 384-792.

Bansal R, Ahmad N, kidwai JR,1980: Alloxan-glucose interaction: effect of incorporation of 14C-leucine into

Barnett, C.R.; Flatt, P.R. and Ioannides, C. (1988): Role of ketone bodies in the diabetes-induced changes in hepatic mixed function oxidase activities. Biochem. Biophys. Acta. 967:250-254.

Barret Connor, E. (1991): Diabetes and Coronary Heart Disease. Saudi Med. J. 12(1):2-6

Bauer, J.D.; Ackermann, P.G. and Tero, G. (1968): Bray's Clinical Laboratory Methods. 7th ed. The C.V. Mosby Company Saint Lews.

Bell, R.H. and Hye, R.J. (1983): Animal models of diabetes mellitus; physiology and Pathology. J. Surg. Res. 35:433-460.

Bell, R.H.; Fernandez-Cruz, L.; Brimm, J.E.; Sayers, H.A. and Orlof, M.J. (1980): Prevention of whole pancreas transplantation of glomerular basement membrane thickening on alloxane diabetes. Surgery. 88:31-40.

Bogardus, C., Lillioja, S., Mott, D.M., Hollenbeck, C. and Reaven, G. (1985): Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am. J. Physiol. 284: E 286-E291.

Bollaffi, J.L.; Nagamatsu, S.; Harris, J. and Grodsky, G.M. (1987): Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation of streptozotocin inhibition of insulin secretion. Endocrinology 120:247-2122.

Boylan, J.M.; Brautigan, D.L.; Madden, J.; Raven, T.; Ellis, L. and Gruppuso, P.A. (1992): Differential regulation of multiple hepatic protein tyrosine phosphatase in alloxan diabetic rats. J. Clin. Invest. 90:174-179.

Bucala, R.; Tracey, K.J. and Cerami, A. (1991): Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective

endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J. Clin. Invest. 87:432-438.

Buchanan, T. and Catalano, P. (1995): The pathogensis of GDM: implication for diabetes after pregnancy. Diabetes Rev3: 584-601.

Bushcard, Karsten , and Jorgen Rygaard (1978): is the diabetogenic effect of streptozotocin in part thymusdependant. Acta pathol. Microbiol . Scand sect . C Immunol, 86 (1): 23-28.

Butkiewicz, E.K., Leibson, C., O'Brein, P.C., Palumbo, P.J. and Rizza, R.A. (1995): Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 18: 1187-1190

Cahill, **G. G**. (1985): Current concepts of diabetes. In : Joslin's Diabetes mellitus. Marble, (Eds.), 12th edn., Lea & Febiger. Philadelphia. pp.1-11.

Chait, A. and Brunzell, J.D. (1996): Diabetes, lipids and atheroscelerosis. In “Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text”, ed, by D. Le Roith, S.I. Taylor and J. Olefsky, Lippincott-Raven, Philadelphia, pp.772-780.

Chang,A.Y.; Noble, R.E. and Wyse, B.M. (1978): Streptozotocin-induced diabetes in the Chinese hamster:Biochemical and endocrine disorders. Diabetologia 13(6): 595-602.

Cherrington, **A.D**., Williams, P.E., Liljenquiste, J.E. and Lacy, W.W. (1979): The control of glycogenolysis and gluconeogensis in vivo by insulin and glucagon, in Pierluissi J (ed). Endocrine Pancreas and Diabetes. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 172.

Connor, S. Jack; Robert, L. Lavine, and Leslie, I. Rose (1981): Mesocricetus auratus: A new animal model for studying

diabetes mellitus in pregnancy. Laboratory animal science Vol.(31), No. I (35-38)

Cook, **E.T**., Dye, J.A. and Mc Candless, F.L. (1949): Pancreatic diabetes in the calf, Am.J. Physiol . , 156 : 354 .

Costa-e-Forti, A. and Fonteles, M.C. (1995): Effect of insulin on renal vascular escape in normal and diabetic kidney. Horm. Metab. Res. 27: 6-9.

Cousins, L. (1995): Obstetric complications. In Diabetes Mellitus and Pregancy: principles and practice. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, p. 455-468.

Creutzfeldt, W. and Lefebvre, P. (1988): Diabetes Mellitus: Pathophysiology and therapy. Springer-Verlag, Heidelberg and Berlin.

Cudworth, A.G., and Woodrow, J.C. (1976): Genetic susceptibility in diabetes mellitus: analysis of He HLA association. British Medical Journal 2: 1333-1336.

Dallaglio, Elisabetta , Chang, F., Chang H. , Wright, D., R., Gerald M.(1983): Effect of exercise training and sucrose feeding on insulin stimulated glucose uptake in rats with streptozotocin induced insulin deficient diabetes. Diabetes 32(2), 165 –168 .

Daniel Porte, Jr. and Jeffrey B. Halter (1981) : The endocrine pancreas and diabetes . mellitus Experimental hyperglycemia chemical hyperglycemia alloxan. In : the Textbook of Endocrinology 6^{th} Ed. By : Robert H. Williams(ed.) W.B. Saunders Company , Philadelphia London, Chap. 15 p (716-43)

Demasceno, D.C.; Volpato, G.J.; Calderon, I.M.P.; and Rudge, M.V.C. (2002): Oxidative stress and diabetes in pregnant rats. Animal reproduction science. 72:235-244.

Dohan , F.C., and Lukens, F.D.W.(1948):Experimental diabetes produced by the administration of glucose. Endocrinology, 42:244.

Dulin, W. E. and Soret, M.G. (1977): Chemically and hormonally induced diabetes. In: The Diabetic Pancreas. Volk, B. W. and Wellman, K. F. (Eds). New York, Pleum Press. pp.425-465.

Dunn, J.S. and McLetchie, N.G.B. (1943): Experimental alloxan diabetes in the rat. Lancet 2; 384-387.

Eizirik, D.L.; Pipeleers, D.G.; Ling, Z.; Welsch, N.; Hellerstrom, C. and Andersson, A. (1994): Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury. Proc. Mnatl. Acad. Sci. USA. 91:9253-9256.

El-Allawy,R.M.M., Kandil, A., Abdel-Rahim, K.A., Abdel-Aziz, S.F. and El-Husseini, M. (1987): Effect of STZ- induced hyperglycemia on plasma TSH,T3 and T4 levels. J . Drug Res. Egypt, Vol.17, No.1-2.

El-Hazmi,M.A.F**.** Al. Swailem A., Warsy, A.S., Sulimani, R. and Al-Swailem, A. (1995): Prevalence of diabetes mellitus in Saudi Arabia. Saudi; Med.j. 16(4):294-299

El-Hazmi,M.A.F. and Warsy, A.S. (1989): Hyperglycemia in Saudi population. a comparative study in diffooerent regions. Ann. Saudi Med., 9:435-438

El-Husseini, M. : Kandil, A. Abdel-Rahim, K.A., Abdel-Aziz, S.F. and Al-Allawy, R.M.M. (1985): Effect of STZ induced hyperglycemia on circulation insulin and Glucagon .

Eriksson, U.J. and Brog, L.A.H. (1991): Protection by free oxygen radical scavenging enzymes against glucose-induced embryonic malformations in vitro. Diabetologia 34: 325-331

Evan, A.P. and Luft, F.C. (1980): Effect of alloxan-induced diabetes on the glomerular filteration, barrier of the rat. Renal Physiol. 3:257-264.

Evan, A.P.; Mong, S.A.; Connors, B.A.; Aronoff, G.R. and Luft, F.C. (1984): The effect of alloxan and alloxan-induced Diabetes on the kidney. The Anatomical Record 208:33-47.

Evans, A.P.; Mong, S.A.; Gattone, V.H. and Luft, F.C. (1984): The effect of STZ and STZ-induced diabetes on the kidney. Renal Physiol. 7:78-89.

Evans, J. S.; Gerritsen, G.C.; Mann, K.M. and Owen, S.P. (1965): Antitumor and hyperglycemic activity of streptozotocin (Nsc37917) and its cofactor (U15774). Cancer CHemoth. Res. 84: 1.

Fatani, H.H.**,** Mira, S.S. and El-Zubeir, A.G. (1985): The Prevalence of Diabetes Mellitus in Urban Saudi Arabia. In: Niliyanant W., Vichayanarat, A. and Vannasaeng, S. (eds) Diabetes Mellitus. Bangkok: Crystal House. 8-16

Favreau, I.V. and Shenkonman, J.R. (1987): Decrease in the levels of a constitutive cytochrome p-450 (RL M5) in hepatic microsomes of diabetic rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 142; 623-630.

Ganda, O.P.; Rossi, A.A. and Like, A.C. (1976): Studies on streptozotocin in diabetes. Diabetes 25:595-603.

Garcia-Webb, P., and Bonser, A.M. (1985): Biochem. Biophys. Res. Comm. 128, 487-493.

Gorus, Frans K.; Malaisse, Willy J.; and Pipeleers, Daniel G. (1982): Selective uptake of alloxan by pancreatic B-cells. Biochem. J. 208 (2), 513-515.

Graphpad Instat (1998): Graphpad software, Version 3, San Diego, Clifornia, USA.

Gruppuso, P.A.; Boylan, J.M.; Posner, B.I.; Faure, R. and Brautigan, D.L. (1990): Hepatic protein phosphotyrosine phosphatase. Dephosphorylation of insulin receptor and epidermal growth factor receptors in normal and alloxan diabetic rats. J. Clin. Invest. 85:1754-1760.

Gunnarson, R.; Berne, C. and Hellerestrom, C. (1974): Cytotoxic effects of streptozotocin and N-nitrosomethylurea on the pancreatic B-cell with special regard to the role of nicotinamide – adenine dinucleotide. Biochem. 140: 487-491.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (1997): Insulin, glucagon, and Diabetes mellitus. In: Human Physiology and Mechanism of Disease. 6th edn., W.B. Saunders Company. Philadelphia. pp. 625-633.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. (1997): Insuline, glucagone and diabetes mellitus. In Guyton, A.C., Hall, J.E. (Eds.) Tratado de Fisiologia Medica. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, pp.883-893.

Hall-Craggs, M.; Brenner, D.E.; Vigorito, R.D. and Sutherland, J.C. (1982): Acute renal failure and renal tubular squamous metaplasia following treatment with STZ. Hum Pathol. 13:597-601.

Hawk, P.B.; Oser, B.L. and Summerson, W.H (1954): Practical physiological Chemistry. McGraw- Hill New York.

Homans, J.(1914): Degeneration of the islands of langerhans associated with experimental diabetes in the cat . J. Med.Res., 30 : 49 – 68 .

Jarrett, R. (1993): Gestational diabetes: a non-entity BMJ 306: 37-38.

Jefferson, L.S., Flaim, K.E. and Peavy, D.E. (1981): In Brownless M. (ed). Handbook of Diabetes Mellitus: Biochemical Pathology. New York, Garland Press, Vol. 4, pp. 133-177.

Johanson, E. B. and Tjalv. H. (1978): Studies on the tissue- deposition and fate of streptozotocin with special reference to the pancreatic islets. Acta Endocrinologica. 89: 339-351.

John , H. and Karam (1999): Diabetes Mellitus, Hypoglycemia C.F." Current , Medical Diagnosis and Treatment " 38th Edition chap 27 P.(1118 – 1160) Appleton & lange .

Johnson, A. and Wales, J.K. (1976): Blood glycoprotein levels in Diabetes mellitus. Diabetologia, 12, 245-250.

Jorns, A.; Munday, R.; Tiedge, M. and Lenzen, S. (1997): Comaprative toxicity of allxoxan, N-alkyloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets *in vitro*. J. Endocrinol. 155:283-293.

Katsumata, K.; Katsumata, K.; Katsumata, K. and Jr. Katsumata, Y. (1992): Protective effect of dilitazem hydrochloride on the occurrence of alloxan-or streptozotocin-induced diabetes in rats.

Katsumata, K.; Katsumata, Y.; Ozawa, T. and Katsumata, K., Jr. (1993): Potentiating effects of combined usage of three sulfonylurea

drugs on the occurrence of alloxan diabetes in rats. Horm. Metab. Res. 25:125-126.

Keen, H. and Jarrett, R.J. (1982): Complications of diabetes, 2nd Ed. Arnold, Sevenoaks.

Kiesel, U. and Kolb, H. (1982): Low-dose streptozotocin induced autoimmune diabetes is under the genetic control of the major histocompatibility complex in mice. Diabetologia, 23 (1),69-71.

Knuuttila, M. L., Kuoksa, T.H., Svanberg, M.J., Mattila, P.T., Karjalainen, K.M., Kolehmainen, E (2000):Effects of dietary xylitolon collagen content and glycosylation in healthy and diabetic rats.life, Sci., 2000 Jun 8., 67 (3) : 283 – 90

Kolkermann, O.G., Gray, R.S., Griffin, J, Burstein, P., Insel, J., Scarlett, J.A. and Olefsky, J.M. (1981): Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-depdent diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 68: 969-975.

Kromann, Hans, Christy , M., Egeberg, J. , Lernmark, A.; Nerup, J. (1982) : Absence of H – 2 genetic in fluence on streptozotocin induced diabetes in mice . Diabetologia 23(2), 114-118.

Langer, O., Rodriguez, D.A., Zenakis, E.M.J., McFarland, M.B., Berkus, M.D. and Arrendode, F. (1994): Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am . j. Obstet. Gynecol. 170: 1036-1047.

Lenzen S, and Panten U., (1988): Alloxan: history and mechanism of action. Diabetologia 31: 337-342.

Lenzen S, Tiedge M, Jorans A, and Munday R., (1996): Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the

diabetogenic action of alloxan. In: Lessons from Animal Diabetes, Eshafrir (ed), Birkhauser, Boston, pp 113-122.

Lenzen, S. and Panten, U. (1988): Alloxan: history and mechanism of action. Diabetologia 31:337-342.

Lenzen, S.; Brunig, H. and Munster, W. (1992): Effects of alloxan and ninhydrin on mitochondrial Ca^{2+} transport. Mol. Cell. Biochem. 118:141-151.

Levine, B.S.; Henry, M.C. and Rosen, E. (1980): Toxicologic evaluation of streptozotocin in mice, dogs, monkeys. Drug Chem. Toxicol. 3:201-212.

Lev-Ran, A.; Hwang, D.L. and Barseghian, G. (1986): Decreased expression of liver epidermal growth factor receptors in rats with alloxan and streptozotocin diabetes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 137:258-262.

Lewis C, Barbiers A. R. (1960): Streptozotocin, a new antibiotic *In vitro* and *in vivo* evaluation. Antibiot Ann. 22:247-254.

Livingston, R.B.; and Carter, S.K. (1970): Single agents in cancer chemotherapy. Plenum Press, New York.

Lukens, F.D.W.(1938) : Pancreatectomy in the goat. Am, J . Physiol., 122 : 729-733 .

Makita, Z.; Bucala, R.; Fuh, H. and Manogue, K.R. (1994): Reactive glycosylation end products in diabetic uremia and treatment of renal failure. Lancet, 343:1519-1522.

Makita, Z.; Vlassara, H.; Cerami, A. and Bucala, R. (1992): Immunochemical detection of advanced glycorylation endoproducts in vivo. J. Biol. Chem. 267:5133-5138.

McMillan, D. E. (1970): Changes in serum proteins and protein-bound carbohydrates in diabetes mellitus. Diabetologia, 6, 597-604.

McMillan, D. E. (1970): Changes in serum proteins and protein-bound carbohydrates in diabetes mellitus. Diabetologia, 6, 597-604.

McMillan, D. E. (1974): Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 53: 1071-1079.

McMillan, D. E. (1976): Plasma protein changes, blood viscosity, and diabetic microngiopathy. Diabetes, 25 (Suppl.2): 858-864.

McNeill, H. H. (1999): Experimental models of Diabetes, CRC Pess LIC.

Mehvar, R., Reynolds, J. (1994): Diabetes-induction reduction in the hepatic accumulation of 70-KDS dextran: role of hyperglycemia and hypoinsulineia. J. Pharm. Sci. 83(7): 1020-1025.

Merk index, (1976): 9th. Edn. , Merk & Co.,Inc., Ranway , N. J., U.S.A. p. 1143.

Migliorini, R.H, and Chaikoff I. L. (1962) : Pancreatectomy in rats : onset of metabolic changes in liver, adipose and diaphragm, Am.J. Physiol, 203;1019 – 23.

Miles, J.M., Rizza, R.A., Haymond, M.W. and Gerich, J.E. (1980): Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man. Evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. Diabetes 29: 926-930.

Mira, S., Fatani, H. and Baig, M.H.A. (1983): A Survey over a period of three years of glucose tolerance test at king Abdulaziz University Hospital, Jeddah (abstract): Proceedings of the 8th

Saudi Medical Meeting. King Khalid Military Academy, Riyadh.

Mirsky, I.A., Nelson, N., Grayman I.; and Elgard, S. (1942): Pancreatio diabetes in the monkey Endocrinol., 31: 264-270

Mordes, J. P. and Rossini, A. (1985): Animal models of Diabetes mellitus. In: Joslin's Diabetes mellitus. Marble, A. et. al., (Eds.), 12th edn., Lea & Febiger. Philadelphia. pp. 110-127.

Morgan, N.G.; Gable, H.C.; Newcombe, N.R. and Williams, G.T. (1994): Treatment of cultured pancreatic B-cells with streptozotocin induces cell death by apoptosis. Biosci. Rep. 14:243-250.

Nadeau,G. (1952): can. Med. Assoc. J. 67:158

Nakatsuka, M.; Yoshimura, Y.; Nishida, M. and Kawada, J. (1990b): Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta-cells in the mechanism of STZ-induced cytotoxicity. J. Endocrinol. 127:161-165.

Nichols,J.,and Sheehan , H.L. (1952): Effects of adrenal cortical atrophy on the course of aiioxan diabetes federation proc.11:112

Nosadini, R., Sambataro, M., Thomaseth, K., Pacini, G., Cipollina, M.R. Brocco, E., Solini, A., Carraro, A., Vellussi, M., Frigato, F., (1993): Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. Kidney Int, 44 (1): 139-146.

O' Sullivan, J.B. and Mahan, C.M. (1964): Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes, 13: 278-285.

Oakley, W. G.; Ryke, D. A. and Taylor, K. W. (1978): Diabetes and it's Management. 3rd edn., Blackweel Scientific Publications. Oxford pp. 1-76.

Okamoto, H. (1985): Molecular basis of experimental diabetes degeneration, oncogenesis and regeneration of pancreatic B-cell of islets of Langerhans. Boiessays, 2: 15-21.

Okamoto, H. (1996): Okamoto model for B-cell damage: recent advances, In: Lessons from animal diabetes, edited by Shafrir, E. pp.97-112, Boston, Birkhauser.

Okamoto, K.; and Yamamoto, T. E., (1954): Experimental Studies on the production of diabetes by the ligation of the pancreatic duct of rabbits. Kobes J. Med. Sci., 1(3):15 pancreatic islets of rats. Acta Diabetol Lat 17: 135-143.

Orskov, H.; steem-Olsen, T.; Nielsen, L.K. and Lundback, K. (1965): Kidney lesions in rats with severe long-term, alloxan diabetes. Diabetologia 1:172-179.

Park, B.H.; Rho, H.W.; Park, J.W.; Cho, C.G.; Kim, J.S.; Chung, H.T. and Kim, H.R. (1995): Protective mechanism of glucose against alloxan-induced pancreatic beta-cell damage. Biochem. Biophys. Res. Common. 210:1-6.

Porte, D. and Halter, B. (1981): The endocrine pancreas and Diabetes mellitus. In: Text Book of Endocrinology. Williams, R. H. (Ed.), 6th edn., W.B. Saunders Company. Philadelphia. pp.717-837.

Prasad, K.;Mantha, S.V.; Muir,A.D.; Westcott, N. D.(2000): Protective effect of secoisolariciresinol diglucoside against streptozotocin – induced diabetes and its mechanism. Mol. Cell, Biochem. 206 (1-2) 141 –149.

Prince , P.S. and Menon , V.P.(1999): Antioxidant activity of tinospora cordifolia roots in experimental diabetes .J. Ethnopharmacol. 65(3): 277 –81.

Pugliese, G.; Pricci, F.; Romeo, G.; Pugliese, F.; Mene, P. and Vlassara, H. (1997): Upregulation of mesangial growth factor and extracellular matrix synthesis by advanced glycation end products via a receptor-,mediated mechanism. Diabetes 46:1881-1887.

Rakieten, N. Rakieten M.L. and Nadkarn, M.V.(1963): Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC- 37917) Concer chemotherapy , 29:91-98.

Rasch, R. (1979): Prevention of diabetic glomeruloapthy in STZ-diabetic rats by insulin treatment: Glomerulr basement membrane thickness. Diabetologia 16:319-324.

Rerup, C.C. (1970): Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. Pharmacol. Rev. 22:485-518.

Riley, V. (1960): Adaptation of orbital sinus bleeding technique to rapid serial blood studies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104: 751-754.

Rossetti, L., Giaccari, A., Brazilia, N. Howard, K., Sebel, G., Hu, M. (1993): Mechanism by which hyperglycemia inhibits hepatic glucose production in conscious rats. Implications for the path physiology of fasting hypoglycemia in diabetes. J. Clin. Invest. 92(3): 1126-1134.

Rossini, A. A.; Like, A.A. and Chick, W. L. (1977): Studies of streptozotocin – induced insulitis and diabetes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74: 2485-2489.

Ruderman, N.B., Akoki, T.T. and Chahill, G.F, JR. (1976): Gluconeogenesis and its disorders in man, in Hanson, R.W., Mehlman, M.A. (eds): Gluconeogenesis: Its Regulation in Mammalian Species. New York, John Wiley & Sons, Inc, p.515.

Sadoff, L. (1970): Nephrotoxicity of streptozotocin (NSC-85998): Cancer Chemother. Rep. 54:457-459.

Sadovnikova, N.V.; and Fedotov, V.P. (1979): Somatotropic hormone regulation of glucose trnsport and glycogen synthesis in the incubated diaphragm, of hypophysectomized rats with allosan diabetes. Probl.Endokrinol, 25 (3), 52-57.

Schmidt, A.M.; Hori, O.; Chen, J.X.; Li, J.F.; Crandall, J.; Zhang, J.; Cao, R.; Yan, S.D.; Brett, J. and Stern, D. (1995): Advanced glycation end products interacting with their receptors (endothelial) induce expression of vascular cell ashesion molecule-I in cultured human endothelial cells and in mice. J. Clin. Invest. 96:1395-1403.

Schnedl, W.J.; Ferber, S., Johnson, J.H. and Newgard C.B. (1994): STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in $GLUT_2$ expressing cells, Diabetes, 43: 1326-1333.

Scow, R. O. Chernick, S.S., Brinley, M.S. (1964): Hyperlipemia and Ketosis in the pregnant rat. Am J Physiol, 206: 798-804.

Seckin, S.; Alptekin, N.; Nocak-Toker, N. and Uysal, M. (1993): Liver plasma membrane and erythrocyte Ca^{2+}-ATPase activities in alloxan-treated rats. Med. Sci. Res. 21:539-540.

Shepard, T.H., Tanimura, T. and Robkin, M.A. (1970): Energy metabolism in early mammalian embryos. Dev Biol Suppl; 4: 42-58.

Steffes, M.W., Brown, D.M.; Basgen, J.M. and Mauer, S.M. (1980): Amelioration of mesangial volume and surface alteration following islet transplantation in diabetic rat. Diabetes 29:509-515.

Stephenson, M. (1993): Screening for GDM: a critical review. J Fam Pract 3: 277-283.

Szkudelski T.**,** (2001): The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B cells of The Rat Pancreas. Physiol. Res. 50, 537-546

Szkudelski, T.; Kandulska, K. and Okulicz, M. (1998): Alloxan in vivo does not exert deleterious effects on pancreatic B-cells. Physiol. Res. 47:343-346.

Tagami, S.; Kondo, T.; Yoshida, K. and Kawakami, Y. (1992): Effect of insulin on impaired antioxidant activities in aortic endothelial cells from diabetic rabbits. Metabolism 41:1053-1058.

Takasu U., Asawa T., Komiya I., Nagasawa Y., Yamada T. (1991): Alloxan-induced DNA strand brdeaks in pancreatic islets. Evidence for H_2O_2 as an intermediate. J. Biol. Chem. 226:2112-2114.

Thomas, P.E.; Bandiera, S.; Maines, S.L. and Ryan, D.E. (1987): Regulation of cytochrome p-450J, a high affinity N-nitrosodimethylamine dimethylase, in rat hepatic microsomes. Biochemistry 26:2280-2289.

Thor H., Hartzell P., Svensson S.A. Orrenius S., Mirabelli, F., Marioni V., and Bellomo G.(1985): On the role of thiol groups in the inhibition of liver microsomal Ca^{2+} sequestration by toxic agents. Biochem. Pharmacol. 34:3717-3727.

Trivell, L.A., Ranney, P.H., and Lai, H.T., (1971): New Eng. J. Med. 284, 353.

Umpierrez, G.E., Casals, M.M.C., Gebhart, S.S.P., Mizon, P.S., Clark, W.S. and Philips, L.S. (1995): Diabetic ketoacidosis in obese African – Americans. Diabetes 44: 79-85.

Unger, R. H. and Foster, D. W. (1985): Diabetes mellitus. In: Text book of Endocrinology. Williams, R. H. (Ed.), 8th edn., W.B. Saunders Company. Philadelphia. pp. 1018-1018.

Unger, R.T. (1981): The milieu interieur and the islets of Langerhans. Diabetologia 20: 1.

Vargas, L.; Friederici, H.H.R. and Maibenco, H.C. (1970): Cortical sponge kidneys induced in rats by alloxan. Diabetes 19:34-44.

Vega, P.; Gaule, C.; Mancilla, J. and Del Villar, E. (1993): Comparison of alloxan and streptozotocin induced diabetes in rats: Differential effects on microsomal drug metabolism. Gen.Pharmac. 24:489-495.

Von Mering , J. and Minkowski, O. (1889 – 1890) : Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol, 26:371 .

Weiss, R.B. (1982): Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. Canc. Treat. Report, 66:427-438.

West, E.**;** Simon, O.R. and Morrison, E.Y. (1996): Streptozotocin alters pancreatic beta cell responsiveness to glucose within 6 hours of injection into rats. West Indian Med. J. 45:60-62.

Wilson D.E., Brown, W.V., In Katzen, H.M. and Hamler, R.J. (eds.) (1978): Advances in Modern Nutrition: Diabetes, Obesity, and Vascular Disease, Metabolic and Molecular Interrelationships, New York, Wiley, Vol. 2, Pt. 1, pp. 127-186.

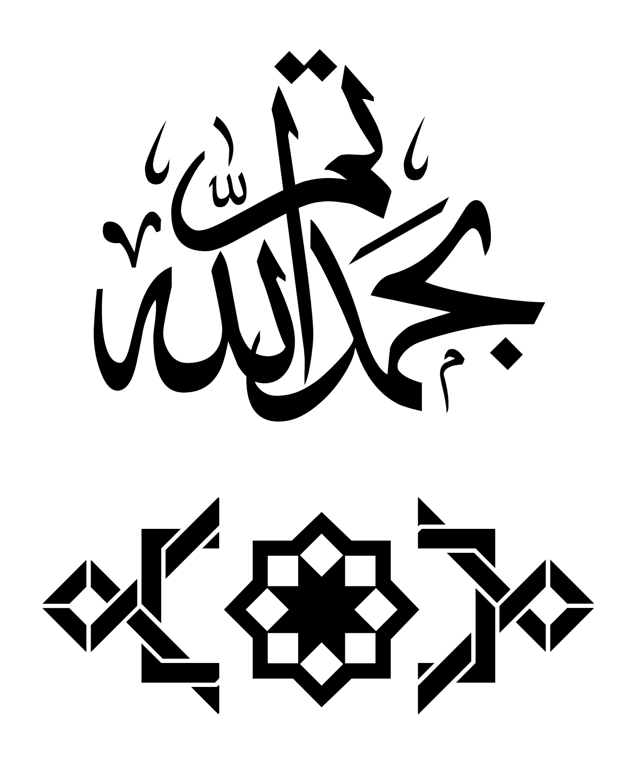
Wilson G. L**.,** Letter EH. (1990): Streptozotocin interactions with pancreatic B cells and the induction of insulin-dependent diabetes. Curr Topics in Micro Immun. 156:27-33.

Yamamoto, H.; Uchigata, Y. and Okamoto, H. (1981): Streptozotocin and and alloxan induce DNA strand breaks and poly (ADP-ribose) synthase in pancreatic islets. Naure 294:284-286.

Yan, S.D.; Schmidt, A.M.; Anderson, G.M.; Zhang, J.; Brett, J.; Zou, Y.S.; Pinsky, D. and Stern, D. (1994): Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. J. Biol. Chem. 269:9889-9897.

Yildirims, S.,Ayan ,S.;Sarioglu,Y.;Gulrekin.Y.and Butuner ,C.(1999): The effect of long-term oral administratin of L-arginine on the erectile response of rabbits with alloxan-induced diabetes. BJU-Int.;83(6):679-685

Yong, L.C. and Bleasel, A.F. (1986): Pathological changes in streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. Exp. Pathol. 30:97-107.



احمد بن محمد آل علي العيسي

كلية المعلمين بمحافظة القنفذة – قسم العلوم

: 0540531835

E-mail: *Ahmed8mss@hotmail.com*